

Année 1968 — N° 221

**ASSOCIATION INSUFFISANCE SURRÉNALE
PÉRIPHÉRIQUE ET HYPERTHYROÏDIE**

- à propos de 3 nouveaux cas -

THÈSE

présentée

à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 19 Décembre 1968
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

DUTRIEUX Nicole

née le 22 Avril 1942, à SAINT-ÉTIENNE (42)

Année 1968 — N° 221

**ASSOCIATION INSUFFISANCE SURRÉNALE
PÉRIPHÉRIQUE ET HYPERTHYROÏDIE**

- à propos de 3 nouveaux cas -



THÈSE

présentée

à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon

et soutenue publiquement le 19 Décembre 1968

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

DUTRIEUX Nicole

née le 22 Avril 1942, à SAINT-ÉTIENNE (42)



A mes Parents,

Ce travail leur est dédié en témoignage
de notre affection.

Nous tenons à leur exprimer toute notre
reconnaissance pour leur tendresse,
leur soutien, leurs sacrifices généreu-
sement consentis à notre éducation.

A ma famille,

A tous ceux qui me sont chers.

A notre Président de Thèse :

Monsieur le Professeur P. GUINET.

Il nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de notre thèse.

Son inlassable bonté, son pouvoir de
compréhension humaine forcent
l'admiration.

Il nous a généreusement accordé sa
confiance. Nous voudrions lui exprimer
ici notre sincère reconnaissance et
notre respectueux attachement.

Monsieur le Professeur R. MORNEX.

Il nous a initiée à l'Endocrinologie et
a su nous faire aimer cette science
difficile : son enseignement, d'une grande
clarté et d'une profonde rigueur, est
imprégné d'enthousiasme.

Il nous a fait l'honneur de nous confier
ce travail et de nous guider avec
bienveillance dans sa réalisation.

Nous tenons à l'assurer de notre fidèle
reconnaissance et de notre respectueux
dévouement.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552626_0020

Monsieur le Professeur A. GARDE.

Nous avons eu la chance de passer un semestre dans son service où nous avons pu bénéficier de la richesse de son enseignement qu'il dispense avec un souci constant, beaucoup de simplicité et d'humour.

Nous le remercions d'avoir bien voulu être de nos juges. Qu'il trouve ici le témoignage de notre gratitude et de notre respectueuse fidélité.

Monsieur le Professeur G. NOEL.

Nous lui devons le troisième cas que nous présentons dans ce travail.

Nous tenons à le remercier de l'aide précieuse qu'il nous a consentie et de la cordiale bienveillance avec laquelle il nous a toujours reçue.

Nous l'assurons de notre respectueuse reconnaissance.

REMERCIEMENTS

Nous adressons nos remerciements au Professeur
M. DEVIC (Hôpital Neurologique) qui nous a
adressé le malade de notre deuxième observation.

Nous tenons à remercier le Docteur G. POUSSET
pour l'aide dont il nous a fait bénéficier et pour
tous les documents qu'il mit à notre disposition.

P E R S O N N E L d e l a F A C U L T E

Doyen Honoraire :

M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen :

M. J.F. CIER

Assesseurs :

M. M. LEVRAT

M. J. DORCHE

Conseiller Administratif :

M. H. PRUVOST

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. TRILLAT - GARIN - GATE -

SANTY - GUILLEMINET - HERMANN - ROCHET -

POLLOSSON - ENSELME - WERTHEIMER - SARROUY -

BANSSILLON - DECHAUME - LACROIX - CHAMBON

PROFESSEURS

MM. J. CIBERT
P. PONTUS

Clinique urologique
Physique biologique (détaché à Beyrouth)

F. PAUPERT-RAVAULT
R. FROMENT
P. CROIZAT
P. MALLET-GUY
L. REVOL
H. PIGEAUD
J. BOURRET
M. LEVRAT
R. SOHIER
G. NETIEN
P. BERTRAND
A. BADINAND
B. DREVON
L. ROCHE
J. COUDERT

Clinique médicale B
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
Clinique médicale C
Clinique chirurgicale C
Pharmacie galénique
Clinique obstétricale
Médecine du travail
Clinique médicale A
Bactériologie - Virologie - Immunologie
Botanique et Cryptogamie
Clinique chirurgicale C
Chimie analytique pharmaceutique
Pharmacie chimique et Pharmacologie
Médecine légale et Déontologie
Parasitologie et Pathologie exotique

MM. P. MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audiophonologie
L. PAUFIQUE	Clinique Opthalmologique
H. TIERS	Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie
J. BRUN	Clinique de Pneumophtisiologie
J. CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
M. DARGENT	Clinique Carcinologique
M. BERGER (1)	Physique nucléaire appliquée à la Médecine
A. GUICHARD	Anatomie Pathologique
P. GIRARD	Clinique Neuro-Psychiatrique et d'Hygiène mentale
M. GIRARD	Clinique médicale D
M. LATARGET	Anatomie
R. PEYCELON	Clinique chirurgicale B
A. VACHON	Pathologie Médicale
P. GALY	Physio-Pathologie des Voies Respiratoires
J. PAPILLON	Radiologie
M. JEUNE	Clinique Médicale Infantile et Hygiène du Premier Age
A. GONIN	Thérapeutique
P. MONNET	Clinique Médicale Infantile B
J. CHATONNET	Physiologie B
P. GUINET	Clinique Endocrinologique
H. COLLET (1)	Chimie Générale et Pharmaceutique
A. TRILLAT	Clinique de Chirurgie Orthopédique
Ch. FREIDEL	Clinique Stomatologique
J. MARION	Clinique de Chirurgie et d'Orthopédie Infantiles
J. DORCHE	Matière Médicale et Législation Pharmaceutique
L. MANSUY	Neurochirurgie
L. REVOL (1)	Hématologie
J. LECUIRE (1)	Neurochirurgie
H. LIARAS (1)	Clinique chirurgicale propédeutique
L. PERROT	Chimie
J.F. CIER	Physiologie A
J. PERRIN	Thérapeutique Chirurgicale et Chirurgie Opératoire
P. GOINARD (1)	Clinique Thérapeutique Chirurgicale et Chirurgie expérimentale
P. MICHAUD	Clinique de Chirurgie cardiaque
M. PONT (1)	Séméiologie Médicale
J. TRAEGER	Clinique de Néphrologie et maladies métaboliques
J. MATHIEU	Clinique Gynécologique
G. FAUCON	Biologie Médicale et Pharmacodynamie
A. BERTOYE	Clinique des maladies Infectieuses
G. VIGNON	Hydrologie Thérapeutique, Climatologie et Ecologie Sociale
D. VINCENT	Biochimie appliquée
A. CIER	Pharmacodynamie
L. COLOBERT	Chimie biologique et médicale
P. MAGNIN	Physiologie et Pathologie obstétricale
J. THIVOLET	Hygiène et Action Sanitaire et Sociale
M. PLAUCHU (1)	Séméiologie et Médecine Générale
J. FRANCILLON	Séméiologie Chirurgicale
C. GIROD	Histologie et Embryologie
R. MALLEIN (1)	Chimie analytique
C. DESPIERRES (1)	Médecine Générale
M. JOUVET	Pathologie générale et expérimentale
X.....	Pathologie chirurgicale

(1) Professeur à titre personnel.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. E. ROMAN	Parasitologie
J. FEROLDI	Anatomie pathologique
R. MORET	Physique biologique
L. ODDOUX	Botanique et Cryptogamie
J.P. GARIN	Parasitologie
F. TOLOT	Médecine du Travail
D. COLOMB	Dermatologie
R. FRANCOIS	Pédiatrie
M. COLIN	Médecine Légale
F. LARBRE	Pédiatrie
J. GRAS	Chimie Biologique
R. MORNEX	Médecine Générale
J.O. PEYRIN	Physique Biologique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM. R. CREYSSEL	Chimie Biologique
J. GUYOTAT	Neuro-Psychiatrie
J. DESCOTES	Chirurgie Générale
M. TOMMASI	Anatomie pathologique
P. BUFFARD	Electro-Radiologie
E. LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
Fr. de MOURGUES	Stomatologie
H. NAUSSAC	Maladies infectieuses
J. REBOUILLAT	Chirurgie Générale
G. ROMAGNY	Pédiatrie
J.P. DELAHAYE	Médecine Générale
R. DELEUZE	Anesthésiologie
A. MICHEL	Anesthésiologie
R. LAMBERT	Médecine Générale
D. FRIES	Médecine Générale
R. GILLY	Pédiatrie
J. ROBERT	Médecine Générale
A. BOUCHET	Anatomie
M. BETHENOD	Pédiatrie
D. GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
J.C. KALB	Pneumo-phtisiologie
J. SOUSTELLE	Chirurgie Générale
J.J. VIALA	Médecine Générale
P. VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie

MM. J.A. BERTRAND	Chimie biologique
G. MARET	Chirurgie générale
J. VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
L.C. CHOLLAT	Electro-Radiologie
J. FLEURETTE	Bactériologie
R. FLANDROIS	Physiologie
P. MOREL	Hématologie
H. TERMET	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
A. FREDERICH	Pharmacologie
M. DAUDET	Chirurgie Infantile
J. BRUNE	Médecine Générale et Thérapeutique
R. LOMBARD-PLATET	Chirurgie Générale
M. BOUVIER	Rhumatologie
F. FREYCON	Pédiatrie
C. LAPRAS	Neuro-chirurgie
M. PELLET	Physiologie
J. DUQUESNEL	Electro-radiologie
H. DEJOUR	Orthopédie et Traumatologie
G. MOULIN	Dermato-Vénérologie
M. PERRIN-FAYOLLE	Pneumo-phtisiologie
P. PALIARD	Médecine générale et Thérapeutique
A. MORGON	Oto-rhino-laryngologie
M. PAUPERT-RAVAULT	Ophtalmologie
J. MOTIN	Anesthésiologie
J. PASQUIER	Médecine Générale et Thérapeutique
J.L. VAUZELLE	Anatomie pathologique
J.C. CZYBA	Histologie et Embryologie
M. CABANAC	Physiologie
R. TOURAINE	Pneumo-phtisiologie
A. BEL	Médecine Générale et Thérapeutique
F. CHARVET	Gynécologie - Obstétrique
M. MAYER	Cancérologie
G. BRAILLON	Anatomie et Chirurgie Générale
H. VILLIERS	Chirurgie Générale
P. LOUISOT	Chimie Biologique et Chimie des Explorations fonctionnelles
J. COURJON	Neuro-Psychiatrie
J. LAIR	Stomatologie
Mme A. PINET	Electro-Radiologie
MM. B. SCHOTT	Neuro-Psychiatrie
M. DUMONT	Obstétrique
A. NOTTER	Gynécologie-Obstétrique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

MM. J. FAVRE-GILLY	Hématologie
G. RIFFAT	Hygiène
M. ROLLET	Pharmacie galénique
C. BIZOLLON	Physique

AGREGES EN EXERCICE

M. M. DEVIC	Médecine Générale
R. HUGONNIER	Ophtalmologie
G. ALLEGRE	Neuro-chirurgie
A. GARDE	Médecine Générale
R. FAYSSE	Orthopédie
J. GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
A. PERRIN	Médecine Générale
J. NORMAND	Médecine Générale
A. MOUNIER-KUHN	Chirurgie Générale
J.L. CHASSARD	Electro-radiologie
R. GARMIER	Obstétrique
P. DUMAS	Stomatologie
J. SCHNEPP	Orthopédie
G. NOEL	Médecine Générale

Examineurs de la Thèse :

- Président : Monsieur le Professeur GUINET
- Assesseurs : Messieurs les Professeurs MORNEX
GARDE
NOEL

INTRODUCTION

L'association d'une Insuffisance Surrénale Périphérique et d'une Hyperthyroïdie est rare.

Une cinquantaine d'observations ont été publiées depuis 1914, date à laquelle ROSSLE signale le premier cas.

Nous présentons ici 3 nouveaux cas et il nous a paru intéressant d'étudier ceux de la littérature afin d'en confronter la symptomatologie. L'analyse de ces documents, bien que de valeur inégale sur le plan des investigations biologiques, permet cependant de dégager certaines notions du point de vue diagnostique et thérapeutique.

Cette association réunit, chez le même malade, une affection chronique le plus souvent irréversible, due à la suppression d'une sécrétion hormonale impliquant donc un traitement indéfini et une maladie aiguë dont l'évolution est limitée dans le temps et qui guérit après traitement approprié.

HISTORIQUE

- En 1957, RUPP et PASCHKIS établissent une première évaluation critique des 15 documents antérieurement publiés et ne retiennent que 8 cas auxquels ils adjoignent un nouveau.

- En 1962, BRUNO et collaborateurs élargissent à 15 le nombre de cas valables.

- En 1964, GASTINEAU étudiant 538 addisoniens vus à La Mayo Clinic entre 1913 et 1958, retrouve 16 fois une hyperthyroïdie, déterminant ainsi une fréquence d'association de 3 %.

- En 1966, MORNEX et collaborateurs, reprenant les statistiques précédentes, retiennent moins de 30 cas, rejetant les observations s'écartant du cadre de l'association qu'ils définissent, et celles qui ne s'appuient pas sur des critères diagnostiques suffisants.

A partir de ces dernières données, notre but a été d'examiner toutes les observations publiées et de ne conserver que celles qui répondent à :

1°) des critères d'association valables :

- Il faut, en effet, mettre à part un groupe d'une dizaine de malades ayant bien présenté les deux affections au cours de leur existence mais sans coexistence. L'hyperthyroïdie, maladie aiguë, s'est développée dans un premier temps, a été guérie le plus souvent de façon chirurgicale, l'Insuffisance Surrénale s'installe par la suite dans un délai variable, allant de 4 à 22 ans. Chacune des deux affections évolue pour son propre compte sans aucune interférence pathologique : il n'y a pas association mais succession.

- L'association véritable, qui seule fera l'objet de notre étude, se résume à trois circonstances d'apparition :

. un addisonien connu voit apparaître une hyperthyroïdie, cas le plus fréquent;

. chez un malade porteur d'une hyperthyroïdie évolutive (ou guérie depuis moins d'un an), une Insuffisance Surrénale se démasque;

. enfin apparition concomitante des deux affections, cadre rare et sujet à démembrement vers l'une ou l'autre des catégories précédentes.

2°) des critères diagnostiques suffisants que nous avons essayé de définir :

a/ - en ce qui concerne l'Insuffisance Surrénale :

. symptomatologie clinique évidente rendant nécessaire un traitement substitutif;

. éléments biologiques avec au minimum hyperkaliémie, ou perturbation du test à l'eau ou étude des sécrétions stéroïdes urinaires de base.

b/ - en ce qui concerne l'hyperthyroïdie : Evolution clinique, et données biologiques avec, au minimum, un dosage du F.B.I.

c/ - dans les deux affections, validité des critères anatomiques (chirurgie ou biopsie thyroïdienne, autopsie), même en l'absence de données cliniques ou biologiques.

Ainsi, nous avons éliminé de notre étude les observations suivantes :

- ETIENNE et RICHARD (1928)
- PERERA et PARKER
- HOUSTON et PRICE n° 4 et 5 (1948)
- BEAVEN (1951)
- GASTINEAU n° 13

Par ailleurs, il ne nous a pas été possible de retrouver les observations de ROWNTREE (1931) et de THORN (1951).

C'est donc à partir de 31 observations de la littérature et de 3 cas nouveaux que nous allons tenter une analyse symptomatique puis physiopathologique de l'Insuffisance Surrénale Périphérique associée à une Hyperthyroïdie.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION N° 1

Mme D... Joséphine, âgée de 61 ans, est adressée dans le service du Pr GUINET pour amaigrissement massif. Elle mentionne des antécédents importants : pleurésie sérofibrineuse à l'âge de 16 ans, hydarthrose récidivante du genou droit en 1954 et surtout maladie d'Addison diagnostiquée à Roanne en raison d'une mélanodermie, d'une asthénie intense. On ne connaît pas les données biologiques de cette période, mais un traitement de cortisone (10 mg par jour) a été suivi d'une amélioration et d'une reprise de l'activité normale. Ce traitement est totalement interrompu depuis 1957.

Les signes actuels sont apparus en 1964 avec tachycardie, amaigrissement de 26 kgs, amyotrophie prédominant sur la ceinture scapulaire, moiteur des mains et agitation intense.

L'hospitalisation enregistre trois ordres de phénomènes principaux :

1- Confirmation de l'hyperthyroïdie avec asynergie oculopalpébrale, souffle carotidien bilatéral, thyroïde palpable sans goître, signes biologiques concordants (tableau I).

2- Confirmation de l'insuffisance surrénale avec mélanodermie caractéristique, test de Robinson et test de Thorn pathologiques (tableau II). La T.A. est à 16/9.

3- Confirmation de l'origine tuberculeuse avec cicatrices calcifiées du poumon droit, calcification surrénalienne et condensation de l'articulation sacro-iliaque droite suggérant une sacro-coxalgie passée inaperçue.

4- On note un taux de FSH compris entre 80 et 160 US, une hyperglycémie provoquée sensiblement normale (1,06 - 1,70 - 1,52 - 0,82 - 0,90) et une réponse physiologique au tolbutamide (0,95 - 0,41 - 0,60 - 0,67).

5- On complète l'expertise surrénalienne en étudiant la demi-vie du cortisol marqué et en mesurant le taux de sécrétion (Pr Ag . J. BERTRAND) qui montre une production hormonale légèrement supérieure à la normale et une diminution de la demi-vie du cortisol (tableau II).

Le ionogramme sanguin est normal. Par litre :

urée	: 0,19 g
Na	: 139 meq
Cl	: 113 meq
K	: 4,3 meq
Prot.	: 58 g
Hte	: 34 %
RA	: 50 vol.

Les ionogrammes urinaires montrent l'absence de fuite sodée (inf. à 200 meq par 24 heures) et la réduction de la natriurèse et du rapport Na/K sous l'effet du régime sans sel strict (tableau III).

Le diagnostic s'établit donc : hyperthyroïdie chez une insuffisance surrénale chronique d'origine tuberculeuse; caractère incomplet de l'hypercorticisme, comme en témoigne l'absence d'hypotension artérielle, le taux de base des 17 OHCS et la réponse aldostérinosécrétoire sous l'effet du régime sans sel.

Un triple traitement est mis en place :

- . thyroïdien (10 mc d'iode radioactif)
- . antibacillaire (isoniazide 450 mg/jour)
- . surrénalien (10 mg puis 15 mg par jour de cortisone qui corrigent rapidement le test de Robinson).

En mars 1964, l'état est en très nette amélioration. Il persiste toutefois une certaine toxicité thyroïdienne résiduelle (tableau I) qui conduit à administrer à nouveau 8 mc d'iode radioactif. Avec 10 mg de cortisone, le trouble hydrique était surcorrigé, la T.A. à 13/8, le test de Thorn toujours pathologique et l'on peut décider un arrêt sous surveillance de la corticothérapie, ce qui est réalisé sans incident.

En juillet 1966, la guérison est doublement totale. Parfaite sur le plan thyroïdien (tableau I), elle s'avère excellente sur le plan surrénalien (tableau II) malgré l'arrêt complet de la corticothérapie depuis le 20 mars.

La T.A. est à 13/7, les ionogrammes urinaires et sanguins normaux. L'hyperglycémie provoquée du type physiologique (0,96 - 1,40 - 1,24 - 0,82 - 0,80). Le test de Thorn montre apparemment une réponse sécrétoire, mais il faut tenir compte du chiffre très bas de départ et de ce que le chiffre post-stimulatif correspond simplement à une élimination physiologique de base.

	Poids (Kg)	Réflexog. ms	M.P. g	Cholestérol g/l	P.B.I. μg/100 ml	P.B.I. 131 24e heure g	Fixation thyroïdienne % dose	Anticorps antithyroïdiens
4 Novembre 1965	54,600	260	+ 21	1,68	13,1	1,01	2e 40 6e 69 24e h 63	0
21 Mars 1966 (10 mc I 131 le 1er Décembre 1965)	57,600	280	+ 16	1,96	8,5	-	35 46 461	0
7 Juillet 1966 (8 mc I 131 le 2 Avril 1966)	63,400	320	+ 3	2,40	4,2	-	11 19 26	-

TABLEAU II

Exploration surrénalienne

	Test à eau g éliminés en 4 heures	17 KS mg/24 heures Avant A.C.T.H. (25 U. IV)	17 OHCS (Porter et Silber) (mg/24 heures) Après A.C.T.H.	$\frac{1}{2}$ vie Cortisol (minutes) (normal = 60)	Cortisolémie μg/100 ml	Taux de sécrétion calculé mg/24 heures
2 Novembre 1965 (pas de traitement)	49 g	2,7	1,6	3,7	4	13,95
4 Décembre 1965 (10 mg de cortisone per os)	55 g	-	-	-	-	52,3
8 Décembre 1965 (15 mg de cortisone per os)	140 g	-	-	-	-	-
20 Mars 1966 (10 mg de cortisone per os)	128 g	3,2	1,8	5,76	4	-
30 Mars 1966 (pas de traitement)	108 g	-	-	-	-	-
Juillet 1966 (pas de traitement)	85 g	3,3	4,3	1,68	6,24	-

TABLEAU III

Exploration du bilan électrolytique

	Régime	Traitement	Na	Na/K
13 novembre 1965	Normal	0	135	2,1
14 novembre 1965	-	0	185	3,2
17 novembre 1965	-	0	174	3,4
18 novembre 1965	-	0	98	2
19 novembre 1965	Sans Na (inf. 10 meq)	0	92	1,9
20 novembre 1965	-	0	27,5	1,2
21 novembre 1965	-	0	40	0,7
22 novembre 1965	-	0	37,8	0,4
23 novembre 1965	-	0	33	0,2
24 novembre 1965	Normal	0	132	2,8
25 novembre 1965	-	0	60	0,9
26 novembre 1965	-	0	80	0,9
28 novembre 1965	-	Cortisone	234	4,6
29 novembre 1965	-	5 mg per os	165	3,3
4 décembre 1965	-	Cortisone	93	2,7
5 décembre 1965	-	10 mg per os	60	2,8
6 décembre 1965	-	Cortisone	57	3,1
7 décembre 1965	-	15 mg per os	156	2,6
8 décembre 1965	-	-	133	3
27 mars 1966	-	0	91	2
28 mars 1966	-	0	118	2,3
29 mars 1966	-	0	135	2,3
10 juillet 1966	-	0	152	3,5

COMMENTAIRE

Dans ce cas, la maladie d'Addison n'est pas discutable, non plus que son origine tuberculeuse. Mais il s'agit d'une forme frustrée conservant une fonction minéralocorticoïde sensiblement intacte. Le chiffre basal de sécrétion cortisolique est normal, mais la production de la glande ne se réalise qu'au prix d'une hyperstimulation hypophysaire dont témoignent la mélanodermie et l'incapacité des 17 OHCS à augmenter sous l'effet de l'ACTH exogène.

L'hyperthyroïdie est apparue longtemps après les premiers signes surrénaliens. C'est au moment de l'installation des signes thyrotoxiques que s'est décompensée l'insuffisance surrénale; l'équilibre antérieur a été retrouvé après normalisation de l'état thyroïdien.

OBSERVATION N° 2

Mr TA... Raymond, âgé de 57 ans, est hospitalisé dans le service du Pr Ag. M. DEVIC, le 2 juin 1965, en raison d'une pneumopathie aiguë fébrile compliquée de vomissements, de troubles de l'état général avec amaigrissement.

1- Le diagnostic de maladie d'Addison est porté initialement devant une mélanodermie caractéristique, cutanée et buccale, une hypotension artérielle à 10/5 et des perturbations ioniques (tableau I) : hyponatrémie et hyperkaliémie contrastent, de même que la réserve alcaline normale, avec les vomissements. Le traitement cortisone et DOCA est commencé devant la gravité de la situation, sans attendre le test de Thorn. Celui-ci, pratiqué deux jours après le début de la corticothérapie, apporte la preuve de l'insuffisance surrénale (tableau I).

L'étiologie est considérée comme tuberculeuse en raison d'une image infiltrative du lobe supérieur droit, bien que jamais les examens de crachats, répétés souvent au cours de l'évolution, n'aient révélé, directement ou par inoculation, la présence de B.K. Le malade reçoit Isoniazide (400 mg/jour) et Streptomycine (1 g/jour).

L'ajustement du traitement endocrinien s'avère difficile car, malgré la normalisation de la T.A., une diminution de la corticothérapie et une restriction inopinée de sodium entraînent une aggravation de l'état (15 juillet 1965). La reprise de la DOCA à forte dose détermine un état parétique avec abolition des réflexes tendineux, inversion de l'onde T dans les dérivations V3 à V5 de l'E.C.G. et une hypokaliémie.

2- Surtout, à partir du 2 août, la scène clinique se transforme avec apparition :

- d'une fibrillation auriculaire (du 3 au 5 août);
- d'un accès d'oedème aigu pulmonaire;
- d'épanchements pleuraux bilatéraux que la ponction révèle sérofibrineux (200 ml);
- d'oedème des membres inférieurs;
- d'une volumineuse splénomégalie avec hypertrophie hépatique et ictère.

L'examen clinique montre alors un signe du tabouret très positif, une moiteur thoracique intense, un signe de de Graeffe bilatéral. Le corps thyroïde est simplement palpable, mais l'auscultation du cou décèle un souffle systolo-diastolique caractéristique. Le pouls est alors à 90 et le malade a maigri de 7 kgs depuis l'entrée (46 kgs). L'expertise biologique confirme l'hyperthyroïdie (tableau II).

La Numération-formule est sensiblement normale : (G.R. = 4.300.000 - G.B. = 5.700 ; PN = 69 ; PB = 1 ; L = 21 ; M.M. = 6 ; M = 4). Le myélogramme, les tests hépatiques sont normaux, la recherche des cellules L.E. et des anticorps antinucléaires sont négatifs.

Le traitement s'oriente donc dans le sens thyroïdien avec six comprimés par jour de Néomercazole. L'état général s'améliore rapidement avec reprise de 10 kgs en un mois et évolution favorable des signes biologiques (tableau II).

Dans le même sens, on voit disparaître les oedèmes des membres inférieurs, la cardiomégalie, l'hépatomégalie, les épanchements pleuraux permettant de mettre tous ces signes sur le compte de la cardiomyopathie. D'ailleurs, une laparoscopie, une cytopathologie et même une biopsie pleurale sont négatives.

Enfin, le traitement cortisonique est arrêté totalement le 8 septembre; la T.A. reste normale (11/6), les ionogrammes urinaires peu perturbés, mais le test à l'eau reste pathologique (tableau I).

Le sujet quitte l'hôpital avec un traitement de Néomercazole (six comprimés par jour) et l'indication de se faire hospitaliser en décembre. Il ne s'y résoudra qu'en juillet 1966.

Pendant cette période, il n'a reçu aucun traitement cortisonique; il a continué six comprimés de Néomercazole jusqu'au 1er mars, puis quatre comprimés du 1er mars au 5 juillet.

A l'entrée (juillet 1966), on constate des signes évidents d'hypothyroïdie avec frilosité, constipation, dysesthésies des extrémités, infiltration cutané-musculaire, bradycardie à 60. La thyroïde est augmentée de volume, vasculaire. Le laboratoire est confirmatif.

Il est difficile d'apprécier cliniquement la fonction surrénale car si la pigmentation a légèrement diminué, la T.A. est à 10/5. Il n'existe ni gros foie ni grosse rate, l'image cardiopulmonaire

est normale. On arrête alors les A.T.S. et dix jours après, au cours du test de Thorn, se produit une crise d'insuffisance surrénale aiguë avec choc, clocher thermique, hypotension artérielle à 9, hyponatrémie à 124, hyperkaliémie à 5,5.

Le traitement de cortisone est repris à la dose de 15 mg par jour et le malade est revu le 15 novembre 1966, ne conservant aucune séquelle, si ce n'est une asynergie oculo-palpébrale.

Le malade est à nouveau hospitalisé en avril 1968 pour reprise des signes d'insuffisance surrénale : pigmentation, amaigrissement de 6 kgs, asthénie. Il s'avère que la dose de 15 mgrs de cortisone est devenue insuffisante.

L'euthyroïdie persiste : il n'y a pas de symptomatologie vasculaire, cervicale, le rythme cardiaque est sinusal et lent. Le malade quitte le service avec 25 mgrs de cortisone par jour.

La recherche d'anticorps antisurrénaliens par la méthode d'immunofluorescence (Dr G. POUSSET) s'est avérée néga-
tive.

COMMENTAIRE

L'insuffisance surrénale est prouvée par les résultats du premier test de Thorn et par la crise d'insuffisance surrénale aiguë déclenchée par l'injection d'A.C.T.H. en juillet 1966. Sa nature tuberculeuse reste incertaine car l'infiltration pulmonaire avec réaction pleurale n'a jamais pu être rattachée au B.K. Cependant, l'absence d'anticorps antisurrénaliens plaide fortement en sa faveur. L'ancienneté de la mélanodermie permet d'affirmer l'antériorité de la maladie surrénalienne.

L'hyperthyroïdie est apparue secondairement et il est probable que c'est son développement qui conditionnait les difficultés d'ajustement de la thérapeutique cortico-surrénalienne. D'ailleurs le seul traitement antithyroïdien a permis de suspendre totalement la corticothérapie pendant neuf mois.

TABLEAU .I

Exploration thyroïdienne

Date	Poids (kg)	Réflexogr. (ms)	M.B. %	Cholestérol g/l	P.B.L. µg/100 ml	Fixation thyroïdienne % dose		Anticorps antithyroïdiens
15.07.65	46	-	+ 64	2,38	9,5	2e	24e h	
8.04.66 Néomercazole (6) depuis août 1965	67	-	- 1,5	3	2,6	67	66	
2.08.66 A.T.S. arrêtés le 5.07.68		320				64	79	Anticorps microsomal positif au 1/100ème colloïdien < 0

Date traitement	17 CS (mg/24 heures) Avant A.C.T.H.	17 OHCS (mg/24 heures) Porter et Silber Avant A. C. T. H.	T.A.	Test eau %	S A N G						U R I N E S		
					Urée	Cl	Na	K	Hte	Prot.	RA	Na	Na/K
13.06.65 0			10/6	-	0,70	99	125	5,2	43	66	57	34	0,7
2.07.65 Cortisone 100 mg DOCA 5 mg	2,86	3,57	12/7	-	0,22	102	140	3,4	30	58	76	-	-
13.07.65 Cortisone 25 mg DOCA 5 mg	2,32	3,25	11/7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15.07.65 id.	-	-	11/7	-	0,36	107	139	3,55	-	61	56	84	1,7
24.07.65 Cortisone 75 mg DOCA 25 mg	-	-	13/7	61	0,27	103	141	3,15	36	63,5	56,4	24	0,6
29.07.65 id.	-	-	13/6	-	0,28	105	140	4,25	33	59,5	59,7	6,6	0,2
23.08.65 Cortisone 20 mg	-	-	12/6	-	0,20	107	135	4,20	36	57	64	100	2,7
11.09.65 Pas de traitement depuis 8.09.65	-	-	11/6	-	-	-	-	-	-	-	-	281	3,2
17.09.65 id.	-	-	12/6	-	0,29	98	130	4,60	45	72	52	-	-
25.09.65 id.	-	-	11/6	32	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15.07.65 id.	-	-	10/5	0,53	100	-	-	-	-	-	-	-	-
15.07.66 id.	-	-	10/5	-	0,53	100	124	5,3	35	75	52	-	-
22.07.66 Cortisone 20 mg	-	-	12/6	-	0,48	103	126	3,4	43	70	52	130	2,8

OBSERVATION N° III

Mme COLL... Yvette est âgée de 32 ans au moment de sa première hospitalisation dans le service du Pr P. RAVAUULT en septembre 1956 pour amaigrissement, troubles digestifs, hypotension artérielle.

Dans ses antécédents, on relève une tuberculose pulmonaire à l'âge de 19 ans, soit en 1943, traitée par le seul repos et bien stabilisée depuis.

Le début des troubles se situe huit mois auparavant : amaigrissement progressif de 7 à 8 kgs, asthénie intense, crises douloureuses abdominales, aménorrhée depuis deux mois.

A l'examen physique :

- mélanodermie caractéristique avec taches ardoisées au niveau de la langue et des gencives;
- T.A. à 11/6, mais elle aurait été trouvée à plusieurs reprises à 9.

Examens complémentaires :

- Radiographie thoracique :
 - . coeur en goutte,
 - . petites calcifications pulmonaires apicales bilatérales, témoins de l'agression tuberculeuse antérieure.
- Radiographies abdominales : pas de calcifications surrénaliennes.

Examens biologiques :

- Numération sanguine
 - G.R. = 4.980.000
 - G.B. = 6.000 (P.N. = 50 % ; P.E. = 4 ; P.B. = 1 ;
L = 4 ; M.M. = 33 ; M = 9).
- Sécrétions surrénaliennes déterminées à deux reprises :
 - 17 céto-stéroïdes 6 et 9,9 mg/24 heures
 - 11 oxy - stéroïdes 5,2 et 3,40 mg/24 heures

Le diagnostic clinique de maladie d'Addison est donc confirmé et la malade reçoit un traitement substitutif surrénalien : Hydrocortisone (10 mg/jour) et Percortène (5 mg par semaine). L'amélioration est très nette : dans les mois qui suivent, le poids passe de 42 à 47 kgs, la T.A. remonte de 11/6 à 13/7 et la mélanodermie s'estompe peu à peu. Les règles reviennent un mois après le début du traitement. Ce dernier est modifié en raison de la persistance de l'asthénie : l'Hydrocortisone est augmentée à 20 mgrs/jour, l'injection hebdomadaire de Percortène (5 mg) est conservée et l'on ajoute 100 mgrs par mois de Testostérone.

La malade va être suivie régulièrement jusqu'en mai 1960, puis elle quitte la consultation et ne revient qu'en :

Novembre 1967, âgée alors de 43 ans, pour de nouveaux troubles apparus à la suite d'un bref épisode grippal. Depuis dix ans, elle était parfaitement bien équilibrée par son traitement surrénalien qu'elle n'a, à aucun moment, interrompu.

Depuis deux mois, elle se plaint :

- d'une asthénie importante, à prédominance matinale;
- d'une nervosité avec angoisse intense, de thermophobie, soif, tremblement;
- d'un oedème malléolaire remontant à 15 jours et qui a rétrocedé spontanément;
- d'un amaigrissement récent de 4 kgs;
- les règles sont encore présentes, mais elles sont devenues peu abondantes.

L'examen met en évidence :

- un goître nodulaire, remontant à dix ans d'après la malade, vasculaire avec un souffle systolique carotidien;
- des signes musculaires importants (signe du tabouret très positif);
- une asynergie oculo-palpébrale;
- une tachycardie sinusale à 100/mn;
- la T.A. est à 17/9.

Examens biologiques :

- Ionogramme sanguin :

Hc = 47
Cl = 107 meq/l
RA = 19,8 meq/l
Na = 138 meq/l
K = 4 meq/l

- Glycémie à jeun : 0,88 g/l
- Calcémie : 103 mg/l - Phosphorémie : 2 mg/l
- Hydroxyprolinurie : 71 mg/24 heures

L'expertise thyroïdienne (cf tableau) confirme le diagnostic clinique d'hyperthyroïdie.

Sur le plan surrénalien, les éliminations urinaires sont, sous traitement :

- . 17 C.S. = 2,8 mg/24 heures
- . 17 OH CS = 11,6 mg/24 heures

La malade quitte l'hôpital après avoir reçu, le 2 décembre 1967, une dose thérapeutique de 8 mc d'iode radio-actif. Le traitement substitutif surrénalien n'est pas modifié.

Six mois plus tard (juin 1968), une amélioration clinique certaine est enregistrée : prise de 8 kgs, pouls au repos à 80, diminution de la nervosité. Le goître reste toujours vasculaire et les signes palpébraux demeurent.

Le bilan biologique confirme l'impression clinique en allant dans le sens de l'amélioration (cf tableau).

La malade est hospitalisée à nouveau le 20 novembre 1968 pour un amaigrissement léger (1kg500) depuis un mois, mais surtout en raison de la persistance d'une faiblesse musculaire intense. A l'examen, en effet, le signe du tabouret est toujours très positif.

La thermophobie, le tremblement se sont améliorés. Le pouls est au repos à 80/mn.

Le corps thyroïde a diminué de volume; il persiste toujours un souffle systolique carotidien.

La T.A. est à 13/11.

Examens biologiques :

- Ionogramme :

Na = 145 meq/l

K = 3,5 meq/l

RA = 22 meq/l

- Glycémie : 0,96 g/l

Une épreuve de stimulation cortico-surrénalienne (Test au synacthène) a montré les résultats suivants :

	<u>Avant</u>	<u>Après</u>
17 céto-stéroïdes (mg/24 heures)	3,1	2,5
17 hydroxy stéroïdes (mg/24 heures)	6,4	8,1
Corticoïdes plasmatiques (µg/100 ml)	36	27

L'exploration thyroïdienne (cf tableau) montre un certain degré de rechute toxique.

COMMENTAIRE

Chez cette malade, l'insuffisance surrénale est ancienne, remontant à plus de dix ans. Elle est indiscutable tant cliniquement que biologiquement (absence de réponse à l'épreuve de stimulation). Son étiologie est vraisemblablement tuberculeuse en raison des antécédents pulmonaires de la malade.

L'hyperthyroïdie s'est installée rapidement chez cette addisonienne bien traitée. Son évolution clinique a été marquée par l'intensité des signes musculaires. Il faut remarquer qu'à aucun moment elle n'a entraîné de déséquilibre surrénalien.

Exploration thyroïdienne

Date	Poids (kgs)	M.B. %	Cholestérol g/l	P.B.I. µg/100 ml	P.B.I. 131 24e heure % dose	Fixation thyroïdienne % dose 2e h 24e h	Tyrosine	Thyroxine	LATS	Anticorps antithyroïdiens
9 novembre 1967	48	+ 31	1,62	17,4	2,02	81 93 75	-	-	-	-
19 juin 1968	52,7	+ 5		7,2	-		21 mg/l	2,4 ug %	-	T.A. test (sérum pur) +
8 mc le 1 ^{er} décembre 1967										
20 novembre 1968	50,4	+ 25	1,98	12,3	-	-			Néga- tif	AC microsomal + 1/100 colloïdien = 0

OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

N° 1

ROSSLE

1914

Il s'agit d'une femme de 40 ans, ayant eu 5 enfants, dans les antécédents de laquelle on retrouve, 9 ans auparavant, une ovariectomie unilatérale pour un énorme kyste de l'ovaire. Neuf mois avant la mort, les règles - qui étaient régulières - se sont arrêtées.

Six mois avant la mort, elle accuse de l'asthénie et des palpitations.

Lors de l'hospitalisation, elle présente un prurit très tenace. Il existe par ailleurs une exophtalmie très importante et des symptômes d'hyperthyroïdie solidement installés.

- Le coeur est gros, le pouls irrégulier.

- Il n'existe pas de goitre.

- Tremblement fin des extrémités.

Par ailleurs :

. mélanodermie cutanée et plaques pigmentées de la muqueuse buccale;

. asthénie musculaire importante;

. la tension artérielle est entre 96 et 118.

L'examen du sang montre :

. Hémoglobine : 70 %

. Globules rouges : 4.700.000

. Globules blancs : 4.700

avec 44 % de lymphocytes, 3 % d'éosinophiles.

Dans les urines : ni sucre, ni albumine.

A l'autopsie :

- atrophie importante des deux surrénales, état d'infiltration lymphocytaire très important.

- hypertrophie de l'hypophyse (0,96 g).
- hyperplasie du corps thyroïde.
- au niveau du coeur : très forte infiltration oedémateuse.
- énormes ganglions au niveau du cou.
- Hyperplasie du thymus (39,5 g).

Examen microscopique :

La thyroïde est hyperplasiée, symétrique, avec des remaniements architecturaux. Images typiques de la maladie de Basedow.

Les surrénales sont le siège d'une atrophie granuleuse qui limite la coque. Cette atrophie prédomine sur la zone réticulée et fasciculée.

L'hypophyse montre une architecture cellulaire inhabituelle avec prédominance de cellules principales et de cellules semblables, les cellules éosinophiles et basophiles sont très peu nombreuses.

Aucun stigmatisme de syphilis ou de tuberculose ne peut être décelé dans le corps pour une origine tuberculeuse de la maladie surrénalienne.

N° 2

F L E M I N G

1922

Un jeune garçon de 17 ans arriva à l'Hôpital dans un état d'épuisement extrême. Il était si bronzé qu'on pouvait le prendre pour un mulâtre.

L'interrogatoire apprit que pigmentation et asthénie avaient débuté trois ans auparavant à la suite d'une maladie sévère, que ces deux symptômes avaient persisté depuis mais avec une grande variabilité; la pigmentation était toujours plus intense aux périodes de grande fatigue. Il travaillait de façon intermittente mais depuis une semaine il s'était alité, extrêmement las et se plaignant de douleurs diffuses.

Depuis trois ans cependant, mis à part des céphalées, il n'avait pas été malade. Il n'y avait pas de troubles digestifs, et l'appétit était même vorace.

- Au cours de l'enfance, le genou gauche avait enflé et nécessité une incision; la guérison ne se fit complètement qu'au bout de deux ans.

- Aucun antécédent pathologique ne fut retrouvé dans sa famille.

A l'entrée : le malade était très amaigri, abattu et somnolent. La peau était froide et sèche, entièrement pigmentée.

- Aucune glande n'était hypertrophiée.

- Le genou gauche présentait une limitation considérable des mouvements.

- La température était à 38,2°.

- Le pouls était à 104/mn, petit et filant.

- La T.A. à 64 mm de Hg; le coeur n'était pas gros.

- L'abdomen était rétracté et il y avait une légère douleur et une résistance au niveau de la fosse iliaque droite.

- Quelques heures après l'admission, le malade devint très agité, le matin suivant il fit une crise convulsive et perdit connaissance. Il existait une rigidité importante des membres supérieurs fléchis au coude, des mâchoires et des jambes. Il n'y avait pas de raideur cervicale. Les réflexes étaient abolis et le cutané plantaire indifférent. Par instants, il présentait quelques mouvements cloniques de faible amplitude, de moins en moins fréquents. La rigidité s'atténua lentement et le malade mourut quatre heures après le début du coma.

A l'autopsie :

- Le coeur était normal.
- Les deux poumons présentaient des lésions de tuberculose chronique à leurs sommets.
- Aucune glande surrénale ne put être identifiée et l'on préleva la totalité du tissu situé au-dessus du rein pour l'examen microscopique. A gauche, il existait une grosse masse caséuse et calcifiée.
- Le thymus était persistant, non hypertrophié.
- La glande thyroïde révélait une congestion marquée.
- Il y avait un oedème cérébral.

Examen microscopique :

- La thyroïde montrait des remaniements généralisés; prolifération importante du stroma; la colloïde était par endroits vacuolisée et érodée, ailleurs elle avait disparu : la glande montrait des signes de grande activité fonctionnelle.
- L'hypophyse était normale.
- Le tissu provenant de l'aire surrénalienne droite fut examiné et aucune cellule cortico-surrénalienne retrouvée. A gauche, quelques îlots de tissu cortico-surrénal furent retrouvés noyés dans du tissu fibreux dense et des formations caséuses. Aucun tissu médullo-surrénalien ne fut retrouvé.

N° 3

H O U S T O N and P R I C E (cas 3)

1948

N.F., jeune étudiante célibataire de 18 ans, fut hospitalisée en mai 1948 pour amaigrissement et asthénie dont le début remontait à l'été 1947.

En septembre 1947, on constata chez elle un goître et une exophtalmie.

Un traitement par le thiouracile fut institué en février 1948 et il s'ensuivit une nette amélioration de l'état général. Mais peu après, les symptômes réapparurent et elle dut s'aliter en avril, souffrant de vomissements et d'une sévère anorexie. Par ailleurs, le hâle de l'été précédent n'avait pas complètement disparu. Les règles ne s'étaient pas modifiées.

— La soeur de la malade, jumelle vraie, avait présenté en janvier 1944 une maladie de Basedow traitée pendant trois mois par thiouracile avec guérison apparente. Elle s'était bien portée jusqu'en avril 1948, date à laquelle elle présenta asthénie extrême, vomissements sévères, accès de hoquet.

Elle fut hospitalisée dans un autre hôpital où elle mourut deux jours plus tard. Aucune cause du décès ne fut trouvée à l'autopsie mais ni l'hypophyse, ni la thyroïde, ni les surrénales ne furent examinées. On pensa que les deux soeurs étaient atteintes de la même affection.

A l'entrée dans le service, les constatations furent les suivantes :

- amaigrissement;
- la peau était pigmentée de façon modérée mais diffuse, avec accentuation au niveau des aisselles, des mains, des mamelons. Il n'existait pas de pigmentation buccale;
- la palpation thyroïdienne montrait une hypertrophie nodulaire au pôle inférieur du lobe droit;
- il existait une exophtalmie modérée avec asynergie oculo-palpébrale et éclat du regard;
- le pouls au repos était à 90 /mn;

- on notait aussi un tremblement fin des extrémités, un comportement agité et anxieux;

- la T.A. était à 85/40.

Au cours de la détermination du métabolisme de base, elle présenta un état de collapsus avec une T.A. à 35 mm Hg, qui fut traité par des perfusions de sérum glucosé, eucortone et DOCA. Une amélioration s'amorça au bout de 24 heures mais, par la suite, elle développa un état fébrile important et mourut 48 heures après un nouveau collapsus.

A l'autopsie :

- La glande thyroïde était de taille normale, mais contenait un adénome bourré de colloïde à la base du lobe droit. L'examen histologique montra trois sortes de zones :

1) des acini de taille normale, entourés d'un épithélium cubique, moyennement remplis de colloïde.

2) des acini de plus petite taille, à épithélium cylindrique, bourrés de colloïde.

3) de petits acini bordés de cellules hautes, à colloïde pauvre ou absente.

Ces différentes zones étaient séparées par des formations fibreuses denses; par endroits existaient quelques îlots de lymphocytes.

- L'hypophyse était de taille normale, mais il existait dans le lobe antérieur une tumeur ronde bien délimitée de 3 mm de diamètre.

L'examen histologique ne montrait pas de démarcation entre la tumeur et le reste de la glande, l'ensemble étant infiltré de cellules d'apparence chromophobe.

- Les glandes surrénales étaient grossièrement atrophiées. Il n'y avait pas de fibrose ni d'inflammation chronique alentour. Du point de vue histologique, il existait une atrophie importante : les cellules corticales avaient disparu complètement en de nombreux endroits. Ailleurs, se trouvaient quelques nodules de cellules corticales hyperplasiées. La médullo-surrénale paraissait normale.

- Le thymus était hypertrophié, pesant 27 grammes.

N° 4

B R E S L O W

1953

Une femme de 48 ans, d'origine russe, fut admise le 29 septembre 1947 dans un état de semi-conscience; elle vomissait depuis deux jours.

Dans ses antécédents, on notait : une fièvre typhoïde en 1914. Elle avait eu un fils, décédé à l'âge de 7 ans d'une leucémie. En 1947, alors qu'elle était en bonne santé, un diabète sucré fut trouvé avec glycosurie importante. Ce diabète fut traité par un régime et le poids se maintint à 132 livres.

Trente-six heures avant l'hospitalisation, elle présenta une gastro-entérite aiguë à la suite d'un excès alimentaire.

A l'entrée, elle était somnolente. On notait une exophtalmie et un goître. Le coeur n'était pas hypertrophié, mais le pouls battait à 160 avec des accès d'irrégularité. La tension artérielle était à 160/70 mm Hg.

Examens biologiques : glycémie = 4,70 g/l; réserve alcaline à 20 volumes. Dans les urines : sucre et acétone en quantité importante.

- Le métabolisme de base était à + 77 %.

La malade fut traitée pour son diabète par insuline ordinaire, perfusions puis, lorsqu'elle fut équilibrée, elle reçut 15 unités d'un mélange d'insuline ordinaire et d'I. P. Z.

D'autre part, elle reçut un traitement de Propylthiouracile (400 mgrs/jour) et une solution d'iodure de potassium.

Elle continua ce traitement pendant quatre ans, conservant un état général excellent.

En 1950, elle arrêta d'elle-même le propylthiouracile.

Au cours de l'été 1951, elle développa un hâle important, ce qui était inhabituel chez elle. En septembre, elle nota une transpiration excessive et au cours des mois suivants, elle perdit 20 livres, devenant de plus en plus asthénique et thermophobe. En décembre, des vomissements apparurent.

Elle fut donc hospitalisée à nouveau le 11 décembre 1951 en raison de tous ces troubles.

L'examen physique montrait :

- une exophtalmie avec asynergie et défaut de convergence;
- une petite tache pigmentée à l'angle de la bouche, mais pas sur les muqueuses ou la langue;
- le corps thyroïde était hypertrophié;
- le pouls était sinusal à 112/mn;
- la T.A. à 110/60 mm Hg;
- la peau était pigmentée aux endroits non recouverts par le maillot de bain;
- il y avait un tremblement fin des doigts, les mains étaient moites et chaudes.

Les examens biologiques :

- Numération : G.R. = 4.700.000
G.B. = 4.000 avec 46 % de lymphocytes.
- Glycémie : 1,69 g/l
- Cholestérol : 1,32 g/l
- Ionogramme sanguin :
 - . Sodium = 141 meq/l
 - . Potassium = 6,8 meq/l
- Métabolisme de base : + 9 %.
- Examen radiologique pulmonaire normal.
- Le diabète n'était pas difficile à contrôler : il n'y avait pas de glycosurie malgré l'arrêt de l'insulinothérapie; seul le régime suffisait à l'équilibrer.
- Une exploration thyroïdienne par l'iode radio-actif montra une fixation de 60 % à la 24ème heure. Le pouls était entre 100 et 120/mn et, malgré le métabolisme de base à + 9 %, la malade reçut une dose

thérapeutique d'Iode 131 le 13 décembre 1951, puis quitta l'Hôpital le 5 janvier 1952 avec la consigne de prendre 20 gouttes de Lugol par jour.

-- Elle fut hospitalisée pour la troisième fois le 14 février 1952, car elle n'avait pas pris de poids; elle vomissait et était anorexique.

- La T.A. fut alors trouvée à 80/60 mm Hg;
- la pigmentation s'était accentuée et il existait en plus des taches ardoisées de la muqueuse buccale;
- le coeur était régulier entre 100 et 110/mn;
- la thyroïde n'était pas palpable.

Examens biologiques :

- Dans les urines : Sucre (+++), Acétone (+++).
- Dans le sang :
 - . glycémie à jeun = 0,92 g/l
 - . le ionogramme du 21 février :
 - Na = 108 meq/l
 - K = 7,5 meq/l
 - . Hyperglycémie provoquée, par voie orale, (départ 1,59; 2,20; 3,32; 3,47; 3,92)
 - . Cholestérol sanguin = 1,54 g/l
 - . Le métabolisme basal, en raison de l'état de la malade, fut déterminé le 10 mars et fut trouvé à + 1 %.
- Les radiographies de la selle turcique et de l'abdomen furent négatives.
- Le test à la tuberculine fut trouvé positif (++).
- Le test à l'eau de Kepler était pathologique.
- L'excrétion des 17 céto-stéroïdes urinaires = 3,4 mg/24 heures.
- Un test de Thorn, pratiqué à trois reprises, ne montra pas de chute des éosinophiles.

- Immédiatement après la détermination des taux de sodium sanguin, un traitement de DOCA et de chlorure de sodium fut commencé (25 mgrs quotidiens de DOCA en injections, progressivement réduits à 5 mgrs et 6 grs de Cl Na).

L'amélioration fut immédiate et importante :

- Les vomissements s'arrêtèrent, la TA remonta à 110/60 mm Hg, le sodium sanguin à 139 meq/l et le potassium à 5,1 meq/l. Par la suite, la malade fut stabilisée avec 1 mg de DOCA et 2 grs de Cl Na par jour. Sa TA se maintint à 140/90 mm Hg et le poids augmenta.

- Le diabète qui, durant son séjour à l'hôpital, était bien stabilisé, nécessita par la suite la reprise de l'insulinothérapie du fait de l'augmentation de l'appétit.

N° 5

BOULET

1955

Mme A... Nathalie est âgée de 48 ans au moment de son hospitalisation en mai 1954. Elle présente à l'entrée un tableau clinique dans lequel domine :

- un amaigrissement récent et massif de 16 kgs en quatre mois;
- une mélanodermie cutanéomuqueuse de type Addisonien apparue depuis deux mois : diffuse, elle domine toutefois aux parties découvertes et sur les aréoles mammaires; enfin dans la bouche existent des plaques ardoisées;
- l'anorexie est importante, l'asthénie confine la malade au lit;
- il existe par ailleurs une exophtalmie très nette avec oedème palpébral supérieur, flou de la papille, douleurs oculaires et larmoiement.

L'examen clinique révèle :

- une tachyarythmie complète;
- un tremblement fin des extrémités;
- A l'examen du cou, existence d'un goître diffus avec souffle systolique à l'auscultation.

L'installation de ces troubles se situe dans le cadre de la ménopause, puisque les premiers symptômes sont apparus quatre mois après les dernières règles.

Un traitement par le propylthiouracile, institué par le médecin, semble avoir été très mal toléré : l'arythmie complète s'installe à ce moment-là, des signes d'insuffisance surrénale aiguë apparaissent (vomissements, hyperthermie, anorexie, hypotension) et motivent l'hospitalisation.

Examens complémentaires :

- L'ECG confirme l'arythmie complète;
- le test à l'ACTH :
15 mgrs d'ACTH (I. V.) donnent une chute des éosinophiles de 95 à 45 en 4 heures;

25 mgrs d'ACTH (I.M.) : de 120 à 65 en 4 heures.

- Les 17 céto-stéroïdes urinaires sont à 7,5 mg/24 h.
- Le test de Robinson-Power-Kepler est fortement abaissé à 5,32.
- Le bilan ionique est normal.
- Le métabolisme de base est à + 28 %.
- La fixation iodée thyroïdienne est forte.

Pendant un séjour hospitalier de 5 mois, la malade va recevoir :

- un traitement symptomatique (par le Gardénal, la digitaline et la quinidine) qui corrige à deux reprises, puis de façon définitive, l'arythmie complète.

- un traitement étiopathogénique par le Frénantol à la dose de 2 g par jour pendant 3 mois environ. Aucune thérapeutique à visée antithyroïdienne n'a été entreprise en raison de l'échec antérieur aux antithyroïdiens de synthèse.

- Un traitement cortisonique à la dose de 10 mgrs/jour pendant 4 mois est mis en train : la courbe de traitement est très démonstrative et prouve bien que la Cortisone a été l'élément le plus favorable de la thérapeutique. La guérison s'est amorcée le jour où elle a été commencée :

. Sur le plan clinique, l'évolution a été extrêmement favorable, la mélanodermie a disparu, de même que l'asthénie et les troubles de l'appétit. Il persiste encore toutefois une légère tachycardie sinusale.

L'augmentation de poids de 30 kgs en 3 ou 4 mois est très remarquable.

Le seul symptôme résiduel est une exophtalmie modérée mais encore gênante pour la malade.

L'évolution biologique dénote également une amélioration franche :

- le taux des 17 céto-stéroïdes est de 14 mgrs/24 h.
- le test de Robinson est devenu absolument normal.
- le métabolisme de base est à + 11 %.
- la fixation iodée du corps thyroïde reste toujours forte.

C. R..., ouvrière de 42 ans, était en bonne santé jusqu'en février 1951, date à laquelle elle présenta hyperthermie et diarrhée. Depuis quelques temps, elle avait remarqué une pigmentation de la peau, elle était lasse, anorexique et avait perdu du poids. L'augmentation de ces symptômes, l'apparition de nausées et de vomissements entraînèrent une hospitalisation en juin 1951. Elle avait perdu 30 livres depuis quatre mois.

L'examen révéla une hypotension artérielle. L'hémo-gramme indiquait une anémie hypochrome; le métabolisme de base était normal.

Un diagnostic de maladie d'Addison fut fait et un traitement d'extraits surrénaliens et d'acétate de DOCA commencé. Pendant sept mois, la situation alla en s'améliorant : l'asthénie régressant et le poids augmentant, la malade put reprendre son travail à mi-temps.

En janvier 1952 : reprise des symptômes avec asthénie, dyspnée, amaigrissement, vomissements, nécessitant une nouvelle hospitalisation en état d'insuffisance surrénale aiguë. A son départ de l'hôpital, elle eut son traitement d'acétate de DOCA et d'extraits surrénaliens augmenté de façon importante, mais l'amélioration fut minime. Elle remarqua alors une hypersudation et une nervosité croissante. La perte de poids s'accrut et elle dut abandonner son travail. Elle fut de nouveau hospitalisée en avril 1952 pour une crise aiguë.

En mai 1952, hospitalisation pour la quatrième fois.

L'examen physique montrait :

- un poids à 118 livres (normal 150) ;
- une TA à 110/60;
- un pouls à 110/mn;
- elle était agitée et émotive;
- le regard était fixe et brillant;

- la pigmentation de la peau avait augmenté et il y avait à présent des taches buccales ardoisées;
- la glande thyroïde était hypertrophiée;
- la peau était chaude et moite et il y avait un tremblement des mains et de la langue.

Examens biologiques :

- Anémie hypochrome discrète avec 7.700 globules blancs (dont 50 % de lymphocytes, 12 % d'éosinophiles, 2 % de monocytes et 36 % de neutrophiles).

- Les urines étaient normales.
- Cuti-réaction positive.
- Le métabolisme de base était à + 41 %.
- Le P.B.I. à 12,6 µg/100 ml.
- La fixation thyroïdienne était de 65 % à la 24e heure.
- L'excrétion urinaire des 17 céto-stéroïdes était à 1 mg/24 heures.
- Le compte des éosinophiles = 267/mm³.
- Un test de tolérance à l'insuline (0,1 u./kg par voie I.V.) montrait les concentrations glycémiques suivantes :

- . départ : 0,90 g/l
- . à la 20e minute : 0,20 g/l
- . à la 30e minute : 0,20 g/l
- . à la 40e minute : 0,22 g/l

Le test fut interrompu 40 minutes après l'injection d'insuline, la malade ayant sombré dans un coma avec convulsions.

L'exploration radiologique :

- Crâne normal.
- La radiographie pulmonaire montrait un foyer calcifié au niveau du hile pulmonaire droit.
- Aucune calcification surrénalienne sur la radio abdominale.

Ces études furent réalisées alors que la malade ne
qui avait aucun traitement. Celui que la malade recevait avait été
arrêté le jour de l'admission. Quatre jours plus tard, l'état était
très détérioré : chute importante de la T.A., nausées, vomissements.
Une crise aiguë surrénalienne imminente fut traitée à temps par de la
cortisone (200 mgrs/jour), DOCA (10 mgrs/jour) et perfusions salées
et glucosées.

Dès la fin de la crise, elle reçut un traitement anti-
thyroïdien : Propylthiouracile (500 mg/jour). La cortisone fut donnée
par voie orale (50 mg/jour), ainsi que l'acétate de DOCA (2 mg/jour).
La réponse au traitement fut excellente : en moins d'un mois, le
poids tomba à 90, elle prit 3 livres, le tremblement diminua ainsi
que la thermophobie.

Le métabolisme de base passa à + 11 % et le P.B.I.
sérique à $9 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

Depuis, la malade a été suivie en consultation et va
bien : le poids est à 148 livres, la T.A. dans les limites de la nor-
male. En septembre 1952, elle peut reprendre son travail à temps
complet.

Les doses de cortisone ont été diminuées à 12,5
mg/jour et la DOCA per os à 2 mg/jour.

Le Propylthiouracile a été progressivement diminué à
mesure que l'état clinique s'améliorait. Elle est actuellement à
50 mg/jour. En juillet 1955, le P.B.I. est à $5,6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Il ne
persiste qu'une légère exophtalmie unilatérale développée en juin 1953,
un an après le commencement du traitement antithyroïdien, à une
époque où l'hyperthyroïdie était contrôlée.

N° 7

DECOURT - DOUMIC

1957

Mme K... est âgée de 45 ans au moment de son hospitalisation en décembre 1956.

Elle a toujours été de santé fragile. Elle a eu trois grossesses. La dernière remonte à six ans; l'allaitement a duré six mois, puis le retour de couches s'est effectué normalement et les règles sont régulières depuis.

Mais depuis cette dernière grossesse, l'état général n'a cessé de décliner. Elle est restée très fatiguée, ne s'occupant pratiquement plus de son ménage, et peu à peu elle maigrit de façon frappante. Le teint s'est pigmenté depuis ces deux dernières années.

En octobre 55 et avril 56, elle présente des crises graves avec vomissements, douleurs abdominales, lipothymies. La T.A. s'est effondrée à 4 la première fois, à 7 1/2 la seconde. Depuis deux ans, elle se soigne, de façon intermittente d'ailleurs, avec des injections irrégulières et espacées de 25 mgrs de DOCA.

Lors de l'hospitalisation en décembre 56,

L'examen physique montre :

- une maigreur extrême : 34kg500 pour 1m50;
- une pigmentation diffuse sur le visage, le corps, comparable à un hâle estival très marqué avec des régions plus foncées : cou, aisselles, région inguinale. Par ailleurs, il existe des taches ardoisées sur les muqueuses jugales et au niveau des petites lèvres.
- La T.A. est à 9/6.
- Le pouls entre 90 et 85.
- Mais on est étonné, chez cette addisonienne, de constater agitation, logorrhée et un tremblement manifeste.
- Pas d'exophtalmie à proprement parler, mais regard brillant, fixe, tragique avec élargissement de la fente palpébrale.
- Le corps thyroïde n'est pas augmenté de volume et bas situé.

Les examens biologiques vont permettre de mettre en évidence à la fois l'insuffisance surrénale et l'hyperthyroïdie.

- Le dosage des stéroïdes urinaires a été pratiqué avant et après une perfusion I. V. de 25 unités d'ACTH. En voici les résultats (pour 24 heures) :

	Avant ACTH	Après ACTH
Volume urinaire (cm ³)	770	830
Créatinine (g)	0,72	1,30
17-céto-stéroïdes (mg)	2,2	1,7
17 hydroxycorticoides (mg)	1,9	1,4

- L'épreuve de diurèse provoquée avec la technique de VAQUEZ et COTTET (absorption de 600 cm³ d'eau) a montré une élimination extrêmement réduite. Deux heures après l'ingestion de l'eau, la malade n'urine que 36 cm³ en position couchée, 25 cm³ en position debout.

- L'épreuve de Robinson-Power-Kepler fournit le quotient très bas de 12,7.

- Le dosage des électrolytes dans le plasma fournit les résultats suivants : sodium = 3 grs; chlore = 3,69 grs; potassium = 0,170 gr.

- La glycémie de base et l'hyperglycémie provoquée sont normales : 0,93 - 1,61 - 1,68 - 1,11 - 1 gramme.

- Métabolisme basal + 110 %.

- Test de fixation de l'I¹³¹ :

- . Après 24 heures = 84 %
- . Après 48 heures = 80 %
- . Après 72 heures = 79 %

La concentration plasmatique est fortement croissante.

Le rapport :

$$\frac{\text{activité iode globulaire}}{\text{activité iode plasmatique}}$$

est de 0,24 à la 24ème heure et 0,09 à la 48ème heure.

Evolution :

Après deux mois d'un traitement hydrocortisonique classique à la dose de 20 mgrs par jour, la malade est nettement améliorée. Elle a pris 3 kgs, se sent plus forte et résistante. Ce traitement n'a pas modifié les signes antérieurs d'hyperthyroïdie : même tremblement, même agitation, même éclat du regard. La fixation de l'I¹³¹ est seulement un peu moins élevée : après 3 heures = 35 % ; 6 heures = 52 % ; 24 heures = 67 % ; 48 heures = 65 % . Mais la concentration plasmatique est toujours croissante.

Le rapport :

$$\frac{\text{activité iode globulaire}}{\text{activité iode plasmatique}}$$

est de 0,22 à la 24ème heure, et de 0,13 à la 48ème heure. Il est donc inchangé.

- En 1965, une nouvelle publication est faite au sujet de cette malade par J.M. DOUMIC. L'évolution a été la suivante :

Depuis la sortie de l'hôpital où l'on avait donc établi le double diagnostic de maladie d'Addison et de maladie de Basedow, la malade n'a pris que 30 mgrs d'hydrocortisone qui ont suffi, la plupart du temps, pour rétablir une vie normale.

Sa T.A. est remontée à 13 ou 14. La pigmentation a diminué, les forces sont revenues.

Outre l'hydrocortisone, elle a suivi régulièrement un traitement complémentaire d'anabolisants. Elle n'a jamais eu besoin de DOCA. Par contre, elle a dû doubler, au moins, les doses de cortisone au cours de quelques gripes saisonnières.

L'hyperthyroïdie s'est effacée d'elle-même sans aucun traitement iodé, sans aucun sédatif. Le poids est revenu rapidement au chiffre habituel : 41 kgs; le tremblement a disparu, le goître s'est effacé et le coeur s'est ralenti.

D'ailleurs, ce retour au calme des fonctions thyroïdiennes a pu être suivi par la succession des tests de fixation :

<u>Heures</u>	<u>10-10-57</u>	<u>18-09-58</u>
3ème heure	28	-
6ème heure	35	26
24ème heure	56	48
48ème heure	56	-

Malheureusement, l'asthme dont elle se plaignait de temps à autre avant même sa maladie et qui s'était apaisé pendant longtemps, s'accentue progressivement depuis 1960. Des épisodes infectieux intercurrents l'aggravent. Les modifications du traitement en cours n'influent guère sur l'évolution des crises. L'hydrocortisone, qui équilibre toujours l'Addison et qui avait corrigé aussi l'asthme lui-même pendant longtemps, se montre maintenant inactive contre les progrès de cette maladie.

Mlle R..., âgée de 19 ans, n'avait jamais eu d'affections sérieuses avant la puberté. Ses règles sont apparues à l'âge de 16 ans, soit en 1954, et ont toujours été régulières depuis. A cette époque, elle a remarqué qu'elle était toujours fatiguée le matin et que cette lassitude disparaissait lentement au cours de la journée. Son entourage remarqua que son teint était basané. Elle présentait des troubles digestifs sous forme d'anorexie et de nausées. Cependant, elle put continuer à fréquenter l'école sans difficulté.

En 1956, ses troubles augmentent progressivement. Elle se sent de plus en plus lasse et a beaucoup de difficultés à faire le travail d'une journée normale; elle est très nerveuse, irritable et insomniaque.

A cette époque, elle est hospitalisée dans un hôpital du Québec pour état subcomateux. Le diagnostic d'Insuffisance Surrénalienne Aiguë associée à une Hyperthyroïdie Légère est porté. Le test de Thorn est franchement positif. A son départ de l'hôpital, on lui conseille de prendre des corticoïdes.

Au cours des mois qui suivent, l'état de la patiente est plus ou moins satisfaisant. Son poids continue à diminuer et elle se sent fatiguée.

En septembre 57, elle présente une nouvelle crise sérieuse avec vomissements, douleurs abdominales, chute de la pression artérielle et état de choc. Elle est admise d'urgence dans un hôpital et est traitée par des corticoïdes à haute dose. Son état demeure critique 24 heures, mais s'améliore progressivement sous l'effet du traitement. Au cours de cette hospitalisation, elle ne présente aucun signe d'hyperthyroïdie, mais on remarque la présence d'un goitre.

- Un métabolisme de base, fait le 30 septembre 1957, est à - 10 %.

- A son départ de l'hôpital, son insuffisance surrénale est corrigée complètement par une médication de remplacement, soit 12,5 mg de cortisone matin et soir et un régime riche en sel. La patiente est suivie régulièrement par son médecin et son état de santé est satisfaisant pendant quelques temps.

Au début de décembre 1957, elle consulte de nouveau, cette fois pour douleur et gonflement de la région cervicale antérieure. Elle a perdu quelques livres et ne présente aucun trouble digestif. Elle est hospitalisée à cette date.

A l'admission :

L'examen physique montre une patiente pesant 88 livres, mesurant 5 pieds 2 pouces. La température est à 36° 8 C.

- Le pouls est à 112;
- la T.A. à 12/8;
- le teint est très basané et il existe une pigmentation exagérée au niveau des plis de flexion, des muqueuses labiales et gingivales;
- il existe une exophtalmie légère et
- la thyroïde est lisse et uniforme, augmentée de deux fois et demie le volume normal ;
- le coeur est rapide mais régulier et il n'existe aucun souffle à l'auscultation;
- l'examen physique est par ailleurs normal.

Au cours de son hospitalisation, on tente de diminuer la dose de stéroïdes afin de pratiquer des examens de contrôle. Cependant, la malade présente une crise d'insuffisance surrénale aiguë et la médication est reprise d'urgence.

Au cours des semaines qui suivent, la malade est de plus en plus nerveuse et irritable; elle a une tachycardie marquée, des tremblements et de l'amaigrissement. Son exophtalmie, légère au début., devient assez marquée.

Du point de vue surrénalien, les examens ont été nécessairement limités, chaque fois qu'on tente de diminuer la dose, la malade présente des crises d'insuffisance surrénalienne. Le diagnostic est donc basé principalement sur l'évolution clinique de la maladie.

- Le test de Thorn, pratiqué en 1956, confirme cette impression clinique : le décompte des éosinophiles est de 743 par mm³ et, quatre heures après l'injection de 25 unités d'A.C.T.H. en I.M., il est à 899/mm³.

- La kaliémie est entre 5 et 5,7 meq/l au moment des crises d'insuffisance surrénale. La natrémie est légèrement abaissée aux mêmes moments.

- La glycémie et la courbe d'H.G.P. sont normales.

- Au cours de l'épreuve de Robinson-Power-Kepler, la patiente développe une crise d'I.S.

Du point de vue thyroïdien :

- Un métabolisme de base, fait en novembre 1957, est de - 10 %; mais en décembre 1957, il est à + 16 %.

- La cholestérolémie est à 1,98 g/l.

- L'épreuve de captation au radio-iode, en janvier 1958, est de 56 % après 24 heures. Deux semaines plus tard, la captation est de 75 % après 24 heures.

- Une biopsie du corps thyroïde confirme l'existence d'un goître hyperplasique avec hyperthyroïdie.

La malade est traitée avec de l'hydrocortisone : 40 mgrs/jour et de l'acétate de triméthyl-désoxycorticostérone : 25 mgrs par voie I. M. toutes les trois semaines.

- A cette période, on décide de traiter son hyperthyroïdie avec l'Iode Radio Actif. Le 11 janvier 1958, elle reçoit 4,5 mc.

Le syndrome hyperthyroïdien s'accroît dans les jours qui suivent, provoquant une aggravation de l'insuffisance surrénale : la cortisone est augmentée à 60 mg/jour.

Le 13 février, la malade quitte l'hôpital avec 40 mg d'hydrocortisone et une injection de DOCA toutes les trois semaines. Depuis, elle est suivie régulièrement. Son poids augmente progressivement et son état général s'améliore progressivement. Elle ne présente aucun trouble en rapport avec son insuffisance surrénale. Son teint cependant reste basané. La dose d'hydrocortisone est diminuée progressivement à mesure que l'hyperthyroïdie disparaît.

Environ un mois et demi après l'administration du radio-iode, on note que la patiente gagne rapidement du poids, que son visage devient bouffi et qu'elle est un peu ralentie. Une épreuve à

l'Iode radio-actif, le 2 avril 1958, montre une captation de 1,4 % et confirme le diagnostic de myxoedème.

A ce moment, sa T.A. est à 13/10, son pouls à 64 et son poids à 114 livres.. On rajoute donc à la médication des extraits thyroïdiens à dose progressive et elle reçoit actuellement :

- . 120 mgrs d'extraits thyroïdiens
- . 20 mgrs d'hydrocortisone et 0,1 mg/jour de
9 α fluoro-hydrocortisone.

Elle a été revue le 21 septembre 1958 et son état est présentement satisfaisant.

N° 9

F R E Y

1959

Un homme de 44 ans fut hospitalisé en janvier 1959 à l'Hôpital Universitaire d'Oslo.

- En 1950 - un diagnostic de maladie d'Addison avait été fait devant une scène clinique évocatrice (perte de poids, asthénie, hypotension artérielle, pigmentation cutanéomuqueuse).

La cuti-réaction était négative. La radiographie pulmonaire montrait une lésion pleurale droite, ancienne. Pas de calcifications surrénales.

Un test de tolérance au glucose fut normal.

Aucune étude de la fonction surrénalienne ne fut pratiqué à cette époque.

- Entre 1951 et 1958 - il fut hospitalisé quatre fois, dont une fois en menace d'insuffisance surrénale aiguë. Le reste du temps, il était bien contrôlé par des doses de cortisone variant entre 12,5 et 25 mgrs par jour, pellets de DOCA, et administration orale de sel. Au cours de toutes ces hospitalisations, le corps thyroïde fut trouvé normal à la palpation.

- Lors de la cinquième hospitalisation (janvier 1959) - il fut établi que l'état avait été bon depuis la dernière implantation de DOCA l'année précédente, mais que, depuis quelques semaines, le malade maigrissait, se sentait fatigué et ressentait un besoin accru de sel.

L'examen physique montrait un changement frappant :

- les fentes palpébrales étaient élargies et il y avait une exophtalmie bilatérale avec oedème péri-orbitaire (exophtalmie = 21 et 22 mm). Pas de chemosis ou de paralysie oculaire.

- le malade n'avait pas remarqué de thermophobie, de diarrhée. Pas de palpitations, de nervosité, de tremblement.

- la T.A. était à 130/70 mm Hg;
- le pouls était régulier à 90 /mn;
- le corps thyroïde était augmenté de volume, ferme (30 grs), sans nodule ni souffle vasculaire.

Examens biologiques

- Urines normales;
- Numération sanguine :
 - . G.R. = 5.700.000
 - . G.B. = 10.000avec 9 % d'éosinophiles; 50 % de lymphocytes).
- Compte des éosinophiles = 519/mm³;
- Cholestérol sanguin = 2,45 g/l.
- Ionogramme :
 - . Bases totales = 150 meq/l
 - . Chlore = 102 meq/l
 - . Potassium = 4,8 meq/l

Examen radiographique du crâne et des poumons :
normal.

Le métabolisme de base, pratiqué deux fois, fut trouvé à + 109 % et + 123 %.

- Le diagnostic de maladie d'Addison fut confirmé au cours de ce séjour par un test de stimulation à l'A.C.T.H.

- Les résultats de l'exploration isotopique du corps thyroïde furent les suivants :

Fixation thyroïdienne d'iode ¹³¹ (% dose)

	1 heure	2 heures	3 heures	24 heures
Contrôle	22	31	42	59
Après 0,16 de T ₃ pendant 7 jours	21	34	-	51
Après 1 mg de 9 α fluoro hydro- cortisone pendant 7 jours	14	25	32	55

N° 10

J E N K I N S

1960

Une femme mariée de 53 ans fut hospitalisée en janvier 1959.

En février 1957, elle avait eu un accident de voiture, sans lésion apparente.

En août 1957 apparut un tremblement tel qu'elle ne pouvait s'habiller, et une irritabilité importante. Six mois plus tard, soit en février 1958, ses yeux devinrent proéminents et elle nota que son cou augmentait de volume. L'année précédant l'hospitalisation se développa une pigmentation de la peau, une anorexie et des nausées. Les quatre derniers mois, elle perdit 12 kg 500.

Lors de son hospitalisation en janvier 1959,

L'examen physique montrait :

- une agitation importante;
- un poids de 47 kg 200;
- température : 38° 2;
- T.A. = 130/60 mm Hg ;
- Pouls à 140/mn;
- la peau était pigmentée de façon exagérée au niveau du visage, de la poitrine, des aisselles. Il y avait des taches buccales ardoisées à la face interne des joues et au niveau du palais;
- la thyroïde était augmentée de façon diffuse, molle;
- exophtalmie bien marquée;
- petit tremblement des mains.

Examens complémentaires

- Numération sanguine :
 - . G.B. = 11.500 avec 42 % de neutrophiles, 48 % de lymphocytes, 5 % de monocytes, 5 % d'éosinophiles.
- V.S. = 25 mm à la première heure;

- E.C.G. : tachycardie sinusale avec S.T. sous-décalé en V 2, V 3, a V F, V 5, V 6, V 7.

- Radiographie thoracique : complexe primaire calcifié; les radiographies abdominales ne montraient pas de calcifications surrénaliennes.

Peu après l'hospitalisation, la malade devint très agitée, fébrile et présenta un état de confusion mentale. Elle eut des vomissements bilieux, le pouls devint très faible et la tension artérielle tomba brusquement à 70 mm de Hg pour la systolique, la diastolique étant imprenable.

- Le ionogramme sanguin pratiqué alors montra :

Na = 132 meq/l

K = 6 meq/l

- Glycémie = 0,98 g/l

- Cholestérol sanguin = 1,63 g/l

On fit alors le diagnostic d'Insuffisance surrénale pré-
cipitée par une thyrotoxicose sévère et elle fut traitée par des perfusions de sérum salé, 400 mg en douze heures d'hydrocortisone en I.V. et 5 mg par voie I.M. d'un minéralo-corticoïde. Au bout de quelques heures se produisit une amélioration notable : la T.A. remonta à 140/60. Le traitement intra-veineux fut progressivement remplacé par de la cortisone per os (50 mgrs/jour), fludrocortisone (0,25 mg/jour).

Un traitement par le Propylthiouracile (200 mg/jour) fut donné et continué les deux semaines suivantes.

Puis, afin de pratiquer les examens thyroïdiens et surrénaliens, toute thérapeutique fut alors interrompue, excepté la fludrocortisone (0,25 mg/jour). Dix jours plus tard, les examens montraient :

Exploration thyroïdienne

- Métabolisme de base = + 38 %.

- P.B.I. 131 = 1,4 % de la dose administrée par litre en 48 heures (normal < 0,4 %).

Exploration surrénalienne

Avant corticotrophine :

17 C.S. urinaires = 0 (N = 5 à 15 mg/24 heures)
17 O.H. urinaires = 4 mg/24 heures
(N = 8 à 18 mg/24 heures)
17 O.H. plasmatiques
libres = 3 Hg/100 ml
(N = 6 à 20 µg/100 ml)

Après corticotrophine - zinc (40 u. en I.M. pendant
2 jours, 2 fois par jour) :

17 C.S. urinaires = 0 les deux jours
17 O.H. urinaires = 4 mg/24 heures et 1 mg/24 h.
17 O.H. plasma-
tiques = 0 (les deux jours, 4 heures
après l'injection de corticotrophine).

Le traitement fut le suivant :

- Acétate de cortisone = 37,5 mg/jour
- Fludrocortisone = 0,1 mg/jour
et
- Carbimazole = 20 mg/jour en remplacement du
propylthiouracile.

Un mois après la sortie, l'état général était nettement
amélioré : la malade avait pris 6,4 kg, le pouls était à 80, la T.A. à
17/90 mm Hg.

Mme DEL... Pauline, sans profession, est âgée de 54 ans au moment de son hospitalisation le 17 janvier 1959 pour troubles digestifs variés.

Le passé pathologique de cette malade n'a rien comporté de notable jusqu'en 1946, en particulier pas de tuberculose. Elle ne signale qu'une fausse-couche en 1937, une grossesse normale en 1939.

En 1945, sans cause précise, se développe un tableau de thyrotoxicose : nervosité, amaigrissement important, exophtalmie et tachycardie.

La malade est traitée pendant un an par la solution de Lugol, puis subit en 1946 une thyroïdectomie. Le traitement iodé est poursuivi pendant un an et l'état général s'améliore de façon considérable, si bien que pendant près de dix ans, la malade peut se considérer comme guérie. Seul persiste, cependant, un état dépressif.

En novembre 1957 survient une affection hyperpyrétique qualifiée "grippe asiatique" qui dure une dizaine de jours, rechute quinze jours plus tard et laisse derrière elle :

- une asthénie importante qui ne disparaîtra qu'en quelques mois, cependant qu'apparaît :

- une pigmentation cutanée, de teinte brunâtre, portant surtout sur les régions hâlées par le soleil, et plus tardivement une pigmentation muqueuse sous forme de taches violacées au niveau de la langue. Cependant la malade, très bronzée, ne s'est pas inquiétée outre mesure.

Elle s'est ainsi maintenue jusqu'au 10 janvier 1959, où brusquement sont apparus :

- des douleurs abdominales en barre épigastrique, un état nauséux, une anorexie importante et globale,

- une asthénie physique intense avec dyspnée et sueurs cédant au repos, mais réapparaissant au moindre effort.

Quelques jours plus tard, la malade devait être hospitalisée.:

L'examen confirme très vite la suspicion d'insuffisance surrénale en montrant :

- 1) Une pigmentation évidente intéressant =
 - . les téguments : mélanodermie généralisée, prédominant au niveau des parties découvertes, des plis de flexion, des mamelons, respectant plus ou moins la paume des mains;
 - . les phanères particulièrement les ongles;
 - . et également les muqueuses, taches violacées, ardoisées sur les gencives, la muqueuse jugale, ainsi que les muqueuses génitales.
- 2) Une fatigabilité à l'effort répété est également évidente; par contre, au repos, la malade ne semble pas très fatiguée, et présente au contraire un état d'émotivité inattendu avec parole volubile et débit précipité.

En outre, malgré un état de déshydratation légère, existe une certaine moiteur des téguments.

3) Enfin, si la tension artérielle est basse, à 10,5/4,5, il faut noter un certain érétisme cardiaque, tachyarythmie complète au-dessus de 120.

Ces petites anomalies de séméiologie, bien que notées dès l'entrée à l'hôpital, avaient été interprétées comme étant les séquelles de l'hyperthyroïdie ancienne.

- Le dosage des stéroïdes urinaires avant et après stimulation par l'A.C.T.H. apporte la confirmation du diagnostic : les taux d'excrétion urinaire sont bas et se relèvent à peine après l'A.C.T.H. :

	Avant A.C.T.H.	Après A.C.T.H.
17 C.S.	2 mg/24 h	5,1 mg/24 h
17 O.H.	1,4 mg/24 h	2,5 mg/24 h

- Les autres examens sanguins et humoraux, en particulier le dosage des électrolytes sanguins, n'apportent que des données contingentes.

- La malade est alors soumise à la corticothérapie à partir du 26 janvier, 50 mgrs de cortisone par jour en I. M. En quelques jours, le tableau se transforme, la T.A. remonte au-dessus de 13, les vomissements cèdent.

Après deux mois d'hospitalisation, la malade sort en bon état avec un traitement comportant :

Hydrocortisone = 40 mgrs par jour,
D O C A = 10 mgrs par semaine.

Cependant, la persistance d'une tachyarythmie complète à 110-120, d'une moiteur des extrémités, d'une hyperémotivité font demander une exploration thyroïdienne en vue de préciser la possibilité d'une rechute de la thyrotoxicose.

En fait :

- si le dosage de l'Iode Protidique fournit un chiffre de $8 \text{ } \gamma / 100 \text{ ml}$, donc simplement à la limite supérieure de la normale, par contre

- le taux du métabolisme de base est augmenté de 22 %,

- et surtout la fixation thyroïdienne de l'Iode radio-actif atteint 83 % en deux heures.

Un certain degré de thyrotoxicose paraît donc indéniable.

Sans modifier le traitement de l'Insuffisance Surrénale, on entreprend immédiatement une thérapeutique d'irradiation. interne par 4,5 mc d'Iode 131. Le résultat en est excellent : en quelques mois la malade reprend 5 kilogs et, quoique l'arythmie persiste, le coeur se ralentit (60 au pouls, 84 au coeur), l'état de moiteur disparaît.

La transformation est telle que, très rapidement, la malade ne peut plus supporter les fortes doses de corticoïdes qu'elle recevait jusqu'alors : la dose d'hydrocortisone est abaissée à 30 puis 25 mg par jour et l'injection hebdomadaire de 10 mg de DOCA est remplacée par une injection de 25 mg toutes les trois semaines de DOCA cristalline.

Quatre mois plus tard, alors que la thyrotoxicose est guérie cliniquement et biologiquement, de nouvelles épreuves de

stimulation sont pratiquées sous 9 α (alpha)-fluoro-hydrocortisone.

mg/24 h	Avant A. C. T. H.	1er jour	2e jour	Après l'épreuve
17 CS	3 mg	4,3 mg	1,87 mg	0,84 mg
17 OH	2,5 mg	4 mg	1,65 mg	0,95 mg

N° 12

GREENBERG

1961

Une malade de 50 ans fut hospitalisée en juillet 1950 pour suspicion de maladie d'Addison. Le début des troubles se situait en 1947 par une asthénie, un amaigrissement progressif de 175 à 137 livres. A cette époque, une hypotension artérielle fut trouvée. Pendant deux ans, il n'y eut pas de diagnostic précis ni de traitement; la fatigue devint plus intense, une anorexie, de la diarrhée apparurent et la malade perdit encore 8 livres. Neuf mois plus tard, un brunissement de la peau fut constaté pour la première fois; peu de temps après, des taches pigmentées au niveau des gencives et de la muqueuse buccale se développèrent de façon si intense que la malade consulta un dentiste qui ne trouva pas la cause de cette pigmentation. Son médecin lui donna un traitement de Testostérone, sans amélioration. L'asthénie devint telle qu'elle ne put se tenir debout, mais l'anorexie, les nausées, les épisodes diarrhéiques devinrent si intenses que la malade fut hospitalisée pour un examen gastro-intestinal complet. La découverte de calcifications surrénaliennes amena alors à pratiquer un test à l'A.C.T.H. qui objectiva une absence complète de réponse surrénalienne à la stimulation. Le diagnostic de maladie d'Addison fut fait et la malade fut transférée dans un service d'Endocrinologie.

A l'arrivée : Poids = 95 livres
----- T.A. = 78/58 mm Hg
Pouls à 110/mn régulier

- Elle se plaignait de crampes dans les jambes;

- Il existait une pigmentation diffuse de la peau avec accentuation à la partie dorsale des mains, et de nombreuses taches pigmentées grises ou noirâtres de la muqueuse buccale et des gencives.

- La pilosité axillaire était absente, la pilosité pubienne clairsemée.

- Le corps thyroïde était normal (plusieurs observateurs).

- L'auscultation pulmonaire et cardiaque était normale.

Examens biologiques

- G.R. : 3.600.000 Hb = 12,4/100 ml
G.B. : 6.200 (polynucléaires neutrophiles 26 %;
lymphocytes 54 %; éosinophiles 12 %)
Plaquettes = 112.000/mm³
- Compte des éosinophiles : de 625 à 756/mm³.
- Ionogramme sanguin :
Na = 130 meq/l
Cl = 96,1 meq/l
K = 4,8 meq/l
- Glycémies à jeun : 0,88 g/l; 0,76 ; 0,79 g/l
- Cholestérol sanguin : 1,98, 1,49, 1,53 g/l
- Protéines totales : de 51 à 53 g/litre
- P.B.I. : 5,1¹¹ g/100 ml
- Test à l'A.C.T.H. :
pendant 4 jours = 100 mg (2 jours)
200 mg (2 jours)
. Avant A.C.T.H. : 625 à 756 éosinophiles/mm³
. Après A.C.T.H. : 643 à 825 "

L'absence d'éosinopénie à l'A.C.T.H. et les données cliniques (amaigrissement, hypotension, pigmentation, troubles digestifs) confirmèrent l'impression initiale de maladie d'Addison.

Un traitement de cortisone (25 mg/jour en I.M.) et de sel amena un changement clinique saisissant : les forces et l'appétit revinrent, les crampes musculaires disparurent et la pigmentation s'éclaircit. 19 jours après le début du traitement, la T.A. était à 100/70 mm Hg, le poids à 99 livres et la malade quitta l'hôpital.

Le poids passa, en un an, à 140 livres sans oedème et pendant quatre ans et demi la malade fut asymptomatique avec un traitement de Cortisone orale et de sel.

En janvier 56, le traitement fut changé : la malade reçut 0,05 mg de 9 α fludrocortisone et 37,5 mg de cortisone per os.

En septembre 57, apparition d'un amaigrissement (en mars 59 poids : 125 livres), d'une nervosité avec émotivité, instabilité caractérielle, périodes dépressives.

- Le corps thyroïde avait doublé de volume et était multinodulaire.

- L'appétit était conservé, il n'y avait pas de tremblement, la peau était chaude mais sans hypersudation. Pas de changements oculaires.

- Le pouls était à 110/mn.

- En 1958 - on soupçonna, devant tous ces signes, une hyperthyroïdie : le P.B.I. était à 10,4 et 11,3 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Cependant, il n'y eut pas de traitement et la malade devint progressivement plus nerveuse, la chute de poids s'accrut.

- En avril 1959 - :

. P.B.I. = 11,7 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$

. Fixation thyroïdienne à 24 h = 54 %

. P.B.I. ^{131}I sérique = 0,34 % de la dose/1

. Métabolisme de base = - 14 %

. Cholestérol = 3,15 g/l.

Le 28 avril 1959, un traitement par le Propylthiouracile (400 mg/jour) fut commencé et le résultat clinique fut satisfaisant. Après huit semaines de traitement, le poids était remonté, la nervosité était moindre; le P.B.I. était à 7 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$.

Huit mois après, le poids était à 141 livres et la malade euthyroïdienne avec une dose de 50 mg/jour de Propylthiouracile.

N° 13

B R U N O (cas 1)

1962

Un homme de 41 ans, de race noire, fut hospitalisé en août 1958 pour anorexie, asthénie, perte de poids depuis deux mois.

En novembre 1955, un diagnostic de maladie d'Addison avait été établi, à la suite d'un épisode de gastro-entérite, sur les éléments suivants : hypotension artérielle persistante, asthénie, pigmentation de la muqueuse buccale, hyponatrémie à 127 meq/l, tolérance accrue au glucose, test de Thorn positif, épreuve de Robinson-Kepler-Power également positive, et une réponse spectaculaire en traitement corticoïde.

L'examen radiologique montrait :

- des calcifications discutables de la région surrénalienne gauche;
- pas de trace de tuberculose pulmonaire.

Les examens bactériologiques à la recherche d'une infection tuberculeuse étaient négatifs.

Le métabolisme de base était à - 2%.

Un traitement de cortisone fut institué (50 mgrs/jour) qu'il suivit régulièrement pendant deux ans. Puis, se sentant bien, il arrêta de lui-même le traitement et la surveillance clinique pendant vingt mois. Il continua à bien se porter jusqu'en juin 1958, deux mois avant l'hospitalisation. Pendant cette période, il remarqua une augmentation de la pigmentation des plis palmaires des mains.

A son admission, l'examen physique montrait :

- des signes évidents de déshydratation avec cependant hypersudation;
- la T.A. était à 90/70;
- le pouls à 125/mn;
- il y avait un fin tremblement des mains;
- la pigmentation de la muqueuse buccale et des plis palmaires s'était considérablement accrue;

- il n'y avait pas d'exophtalmie;
- pas d'augmentation du corps thyroïde ni de souffle à son niveau;
- Bilan biologique :
 - . Hémoglobine = 15,5 g/100 ml
 - .. G.B. 8.400 avec 67 % de polynucléaires; 31 % de lymphocytes, 2 % de monocytes
 - . Vitesse de sédimentation = 36 mm/Heure
- glycémie à jeun = 0,70 g/l
- cholestérol = 1,48 g/l
- ionogramme sanguin :
 - Na = 127 meq/l
 - K = 6,2 meq/l
 - Cl = 99 meq/l
- Compte total des éosinophiles = 1087/mm³
- Test de stimulation par la corticotrophine :

	Avant	Après A. C. T. H.
17 CS urinaires (mg/24 heures)	10,6 mg	12 mg
17 OH urinaires (mg/24 heures)	0,4 mg	0,2 mg

- Métabolisme de base = + 48 %.
- P. B. I. entre 12,2 µg et 15,3 µg/100 ml.
- Fixation thyroïdienne : 63 % (normal 20-50 %) avec taux de conversion à 89 %.

Ces résultats confirmèrent la présence d'une hyperthyroïdie évidente.

- Le traitement surrénalien fut : Hydrocortisone (30 mg/jour) et acétate de fludrocortisone (0,1 mg/jour), entraînant une amélioration spectaculaire.

- L'hyperthyroïdie fut traitée par 40 mg/jour de Méthimazole. Le tremblement disparut, ainsi que l'hypersudation. Le poids passa de 100 à 122 livres en huit semaines. La T. A. se maintint à 130/70 et le pouls tomba à 80; la fludrocortisone fut alors arrêtée. Le sodium sanguin passa à 135 meq/l, le potassium à 4,5 meq/l.

Il quitta l'hôpital avec 20 mg d'hydrocortisone par jour et 40 mg de Méthimazole. Les six mois suivants, les 17 céto-stéroïdes restèrent cantonnés dans des limites normales faibles : 7,5 à 10,5 mg/24 heures et les 17 hydroxycorticostéroïdes restèrent très bas entre 0,3 et 1 mg/24 heures.

Le P.B.I. tomba à 2,7 μ g/100 ml, tandis que le cholestérol s'élevait à 5,52 g/l et qu'une soudaine prise de poids de 135 à 154 livres apparaissait, sans oedème.

Un diagnostic d'hypothyroïdie iatrogène fut fait et les doses de Méthimazole réduites de 5 mg chaque mois. L'état clinique s'améliora; le poids et la T.A. furent corrects et l'hyperpigmentation palmaire commença à décroître.

N° 14

B R U N O (Cas 2)

1962

Une femme blanche de 47 ans fut hospitalisée en mars 1952 pour asthénie progressive, perte de poids et tremblement depuis quatre mois.

Un diagnostic de maladie d'Addison avait été porté en 1945 quand, à la suite d'une réaction allergique aux antibiotiques, étaient apparues hypotension, hypoglycémie et pigmentation cutanéomuqueuse. Elle fut traitée par acétate de DOCA et régime hypersalé. En dépit de ce traitement, elle conservait quelques signes, en particulier dans les situations de "stress". Fatigabilité et anorexie étaient parfois accrues. La pigmentation devenait de plus en plus importante : de larges zones pigmentées apparurent sur le périnée et la vulve, et les plis palmaires des mains; ses cheveux devinrent plus foncés. Les écrouelles, séquelle d'une tuberculose ganglionnaire qu'elle avait contractées dans sa jeunesse, n'échappèrent pas à cette hyperpigmentation. Cependant, elle continua à travailler par intermittence jusqu'en Décembre 1951. A cette date, elle présenta une asthénie majeure, une anorexie sévère et des épisodes intermittents de crampes abdominales et de diarrhée.

Mais aussi apparurent des palpitations, un tremblement des mains, une hypersudation, une émotivité. Elle perdit 10 livres.

Son traitement surrénalien (DOCA et sel) fut majoré, mais ces symptômes progressèrent.

A l'entrée :

- elle apparaissait épuisée;
- le pouls était à 120/mn, régulier;
- T.A. = 9,5;
- la pigmentation cutanéomuqueuse toujours présente;
- la maigreur était extrême, la malade tremblait, parlait de façon rapide et saccadée;
- l'asthénie était si intense qu'elle ne pouvait se lever;
- le corps thyroïde n'était pas hypertrophié;
- les réflexes étaient très vifs.

Examens complémentaires :

- Radiographies : coeur très petit, pas de lésions pulmonaires, pas de calcifications surrénaliennes.

Examens biologiques :

- Examen urinaire normal.

- Examen sanguin :

Hémoglobine = 9,8 g/100 ml; G.B. = 6.150 avec
44 % de polynucléaires, 43 % de lymphocytes,
9 % de monocytes, 4 % d'éosinophiles.

- Glycémie à jeun = 0,60 g/l

- Ionogramme sanguin :

Na = 140 meq/l

K = 5,3 meq/l

Cl = 98 meq/l

- Une hyperglycémie provoquée par voie orale montra :
départ : 0,55 g ; 1/2 heure : 0,95 g ; 1 heure : 0,70 g ;
2 heures : 0,65 g ; 3 heures : 0,45 g ; 4 heures : 0,45 g ;
5 heures : 0,50 g.

- Le test de Thorn était positif : compte des éosinophiles
avant : 288/mm³ , 222/mm³ après stimulation;

- Test de Robinson-Kepler-Power: positif.

- Métabolisme de base: + 18 %.

- Excrétion urinaire de l'Iode radio-actif : 7 %.

. Ces données firent admettre le diagnostic d'hyperthyroïdie.

Un traitement fut entrepris avec :

- Cortisone : 25 mg/jour ; Cl Na : 6 grs/jour;

- Propylthiouracile : 300 mg/jour.

L'état de la malade s'améliora de façon considérable :
les forces revinrent ainsi que l'appétit, elle prit 12 livres en trois
semaines. Le tremblement disparut et la tachycardie s'atténua en un
mois.

Elle quitta l'hôpital avec le même traitement de corti-
sone et propylthiouracile = 100 mg/jour.

N° 15

G A B R I L O V E

1962

Une femme de 49 ans fut admise au "Mount Sinai Hospital" le 27 février 1959.

- En 1943, on lui aurait trouvé une tuberculose.

- En 1954, elle avait noté l'apparition d'une pigmentation de la peau et des muqueuses, des douleurs abdominales diffuses, des vomissements et une fatigue accentuée.

- Un diagnostic de maladie d'Addison fut porté à cette époque. Ses lésions tuberculeuses pulmonaires furent jugées inactives. Elle fut traitée d'abord par de la cortisone orale et des implants de D.O.C.A., puis par cortisone (25 mgrs/jour) et 9 α fluoro-cortisol (0,1 mg/jour). Grâce à ces traitements, l'état général s'améliora.

En 1958, lors de son arrivée aux U.S.A., elle commença à se plaindre de douleurs abdominales, de quelques vomissements et d'une reprise de l'asthénie.

En juin 1958, l'examen clinique révélait :

- une T.A. à 90/60 mm/Hg;
- mélanodermie cutanée et muqueuse;
- au niveau du corps thyroïde : nodule gauche;
- mais il n'y avait pas de tremblement, pas de signes oculaires pouvant faire penser à une hyperthyroïdie;
- pouls à 88/mn.

Examens Biologiques :

- Numération - formule :

G.R. = 4.150.000 ; Hb = 10,7 g/100 ml

G.B. = 9.050 (polynucléaires : 33 % ; lymphocytes : 48 % ; éosinophiles : 5 % ; basophiles : 5 % et 10 % de lymphocytes atypiques).

- Ionogramme :

Na = 120 meq/l

K = 7,4 meq/l

- Cholestérol = 2,10 g/l
- Corticostéroïdes urinaires (sous traitement) :
 - 17 OH = 4 mg/24 heures
 - 17 CS = 3,2 mg/24 heures
- Métabolisme de base : - 11 %.
- Fixation de l'I¹³¹ : 43 % à la 24ème heure. P.B.I. ¹³¹ du sérum après 72 heures à 0,52 %/litre (normal < 0,29 %).

Le nodule thyroïdien gauche avait une fixation une fois et demie supérieure au reste de la glande.

Examen radiologique pulmonaire : nodules calcifiés du sommet droit.

Le diagnostic de maladie d'Addison et d'hyperthyroïdie fut donc porté en août 1958. Cependant, la malade ne reçut pas de thérapeutique antithyroïdienne et six mois plus tard, elle fut hospitalisée. Pendant ces six mois, le traitement surrénalien fut de 20 mg de cortisone et 0,1 mg de fluorohydrocortisol.

Lors de son hospitalisation en février 1959, elle présentait, toujours de façon plus accentuée, asthénie, douleurs abdominales et vomissements.

Elle avait perdu 20 livres, était anorexique.

Il n'existait pas d'hyperhidration.

L'examen clinique était inchangé, mis à part un fin tremblement des mains, une tachycardie à 104/mn, et un petit défaut de convergence des yeux.

Examens biologiques :

- Urinaires : Albumine +
- Vitesse de sédimentation : 30 mm
- Glycémie : 0,70 g/l
- Ionogramme : Na = 144 meq/l
K = 4,3 meq/l
Cl = 109 meq/l
- Calcémie : 91 mg/l ; phosphorémie : 27 mg/l
- Cholestérol : 1,65 g/l
- Protéines totales : 64 g/l ; Albumine : 34 g/l ;
Globuline : 30 g/l

- Radiographie :
 - . pulmonaire inchangée
 - . abdominale : pas de calcifications visibles dans l'aire surrénale.
- E.C.G. normal
- Métabolisme de base = + 20 %.
- Fixation thyroïdienne à la 24ème heure : 70 % ;
P.B.I. ¹³¹ : 1,1 % par litre à la 72ème heure.

A nouveau, le diagnostic de maladie d'Addison et d'hyperthyroïdie fut porté, ainsi que de lésions pulmonaires inactives.

La malade reçut :

- 1) Cortisol : 40 mg/jour et 9 α -fluoro-cortisol : 0,1 mg/jour;
- 2) I.N.H. (300 mg) et P.A.S. (6 g) pour sa tuberculose;
- 3) Propylthiouracile (300 mg/jour) pour son hyperthyroïdie.

Les résultats de ce traitement furent nets : prise de poids de 101 à 140 livres, ralentissement du pouls, diminution des signes d'hyperthyroïdie. La T.A. remonta à 132/84 mm de Hg. La peau s'éclaircit de façon spectaculaire.

En Novembre 1959, elle était en pleine hypothyroïdie : le visage était bouffi et avait un aspect cushinghoïde.

Le P.B.I. était à 1 μ g/100 ml.

Les doses de P.T.U. furent réduites à 200 mg puis 100 mg/jour et le cortisol à 25 mg/jour.

En avril 1960, nouvelle hospitalisation pour toux sèche, nausées, vomissements, crampes abdominales et perte de 7 livres. Elle n'avait pas pris le 9 α -fluorocortisol pendant six semaines.

A l'examen :

- T.A. = 100/80 mm Hg
- Pouls = 85 mn
- La mélanodermie avait légèrement repris.

Examen biologique :

- Ionogramme : Na = 133 meq/l
K = 6,7 meq/l
- Cholestérol = 3,84 g/l
- P.B.I. = 5,3 µg/100 ml
- Fixation thyroïdienne : 66 % à la 24ème heure ;
P.B.I. ¹³¹I : 1,75 % à la 72ème heure.

Avec un traitement substitutif correct, le ionogramme sanguin se normalisa, les signes cliniques disparurent. Il fut établi que cette crise était due à la fois à l'interruption des minéralo-corticoïdes et à la reprise de l'hyperactivité thyroïdienne lors de la diminution des antithyroïdiens de synthèse. Elle quitta l'hôpital avec un traitement antituberculeux (I.N.H.), cortisol : 20 mg et 9 µg fluoro-cortisol : 0,1 mg/jour.

Six jours plus tard, nouvelle crise d'I.S.A. pour les mêmes raisons : on décida alors d'administrer de la DOCA en injections mensuelles. Le P.B.I. étant à $9,6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, le P.T.U. fut repris à la dose de 300 mg/jour et il ne fut arrêté que six mois plus tard lorsque le P.B.I. fut à $5,8 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

Par la suite, la malade mena une vie normale, en euthyroïdie depuis le mois de mai 1961, excepté la survenue d'une crise d'I.S.A. à la suite d'une bronchite aiguë.

Examens spéciaux

1° / Détermination de la demi-vie du cortisol (Méthode de PETERSON) :

- en période de toxicité thyroïdienne = 78 et 84 minutes.
- après 43 jours de traitement antithyroïdien = 147 minutes.

2° / Etude des électrolytes salivaires :

- En période de thyrotoxicose, le potassium salivaire fut bas et le rapport Na/K salivaire élevé. Lorsque la maladie fut contrôlée par les antithyroïdiens, les chiffres revinrent à la normale.

3° / Etude des stéroïdes urinaires (SOUS traitement) :

Etat clinique	Hyper-thyroïdie	Euthyroïdie sous P. T. U.	Hypothyroïdie sous P. T. U.	Hyperthyroïdie
Période de collection	9-12/3/59	22-25/5/59	21-24/11/59	2-10/3/60
17 CS (mg/24 h)	6,7	3,7	4,2	6,8
17 CS (mg/24 h) (Ketonic)	3,2	2,1	2,1	4,8
(mg/24 heures)				
Tétra-Hydro F	4,8	-	-	4,4
" " E	4,3	-	-	3
Androstérone	0,1	0,1	0,03	0,1
Etiocholanolone	0,1	0,4	0,05	0,1

N° 16

S T E W A R T

1962

Homme de 40 ans, connu depuis 1956.

Antécédents :

Dans l'enfance, il aurait eu des "douleurs de croissance" et plusieurs angines. Il ne pouvait faire du sport et il fut réformé pour un souffle systolique, que l'on avait diagnostiqué auparavant : "déhiscence de degré minime du septum ventriculaire", mais sans aucune manifestation pathologique.

A 30 ans, il présenta un lupus vulgaris du pavillon de l'oreille gauche.

En 1955, il eut une fissure anale excisée en Novembre 1955. L'examen histologique montra que la lésion était bénigne.

A cette époque, la T.A. était à 130/80, mais à la suite de l'intervention, il présenta pendant deux jours asthénie intense, nausées, vomissements.

Le lupus de l'oreille fut reconnu actif et le malade reçut, à partir du 18 novembre 1955, 300 mg/jour d'Isoniazide.

Il fut à nouveau hospitalisé du 10 au 23 décembre 1955 pour douleurs rétro-sternales et vomissements. Il n'allait pas bien depuis l'intervention. La T.A. était basse à 90/60, le malade était très las mais l'examen physique normal.

Il s'améliora durant ce séjour, la T.A. remonta à 110/80 et la vitesse de sédimentation passa de 47 mm à 6 mm.

La radio pulmonaire était normale, mais on notait un coeur en goutte. L'E.C.G. montrait une surdénivellation de ST. Un diagnostic de péricardite aiguë bénigne fut ébauché.

De retour chez lui, il continua à être fatigué, il prenait des accès de vertiges, sa T.A. revint à 100/65 et il fut hospitalisé à nouveau le 22 avril 1956 pour examen de sa fonction cortico-surrénalienne.

A l'interrogatoire, il s'avéra que, récemment, il rajoutait du sel à sa nourriture; que son teint était devenu hâlé.

- La T.A. était à 100/60 couché ; 84/60 debout.
- Les mamelons étaient plutôt foncés, mais il n'y avait pas de pigmentation pathologique de la peau ou des muqueuses.
- Le lupus vulgaris étant quiescent, le traitement anti-bacillaire fut arrêté.

Données paracliniques :

Radiologiques :

- poumons clairs, coeur très petit;
- tomos abdominales : la surrénale gauche paraît élargie, la droite n'est pas très bien délimitée et peut être calcifiée.

Biologiques :

- Ionogramme : Urée = 0,37 g/l
Na = 137 meq/l
Cl = 102 meq/l
- Test de Kepler, Facteur A = 3,2.
- Hyperglycémie provoquée per os : (50 grs de glucose)
départ : 0,73 g/l ; 1/2 heure : 1,12 ; 1 heure : 1,05 ;
1 heure 1/2 : 0,81 ; 2 heures : 0,78 g/l.
- 17 céto-stéroïdes = 3,5 mg/24 heures.
- Test de Thorn par le compte des éosinophiles
Avant A.C.T.H. : 600 mm³. Après : 550 mm³.
- I.D.R. DE MANTOUX : positive au 1/1000e.
- Numération - formule : G.B. : 6.800 (neutrophiles : 38,5 % ; éosinophiles : 13,5 % ; lymphocytes : 41 %).

Le diagnostic de maladie d'Addison était confirmé et le malade reçut un traitement de 25 mgrs de cortisone par jour, et de plus un traitement antituberculeux (I.N.H. : 300 mg, P.A.S. : 9 g/jour). Pendant les mois suivants, la rémission fut importante, les doses maxima de cortisone ne dépassent pas 50 mgrs. En automne, il recevait 37,5 mgrs/jour de cortisone.

Le 18 décembre 1956, il eut un accident de voiture qui occasionna une crise d'I.S.A.

En 1957, T.A. entre 10/7 et 12/7. On arrêta les tuberculostatiques.

Début 1958, il eut des vertiges dus à une hypotension orthostatique et il fut hospitalisé (du 13 janvier 1958 au 17 février 1958) pour réajustement thérapeutique. La cortisone fut augmentée et on ajouta de la fludro-cortisone. Il était très difficile de l'équilibrer, tantôt surdosé, tantôt sous-dosé, avec lipothymies, tachycardie, dyspnée, oedème des chevilles.

Par chance, la raison de l'augmentation récente des besoins en cortisone devint apparente quand, en mars 1958, on découvrit un goître insidieusement développé, un tremblement fin des doigts, une rétraction palpébrale avec exophtalmie et une tachycardie permanente. Le 11 mars 1958, le test à l'iode radio-actif était en rapport avec une hyperthyroïdie (cf tableau).

Le 14 mars 1958, un traitement de carbimazole (60 mg/j) fut commencé en plus de son traitement substitutif (cortisone 37,5 mg ; fludro-cortisone 0,2 mg/jour). L'amélioration fut excellente.

En 1959, on put diminuer le carbimazole à 20 mgrs/jour car le goître et l'exophtalmie avaient régressé. Cette année-là, au cours d'un voyage, il eut une crise d'insuffisance surrénale aiguë, rapidement jugulée. Les examens d'urines révélèrent une infection urinaire qui fut traitée (Pénicilline - Streptomycine).

De retour chez lui, il présenta plusieurs épisodes d'infection urinaire (E. Coli) qui, chaque fois, entraînèrent un déséquilibre surrénalien. Il eut aussi un empoisonnement alimentaire suivi d'une crise d'insuffisance surrénale aiguë.

Il fut décidé alors de simplifier son traitement et l'on arrêta les antithyroïdiens de synthèse pendant un mois.

Après une nouvelle épreuve de fixation thyroïdienne, il reçut 20 mc d'iode ¹³¹ le 3 novembre 1959. Les six mois suivants, il put réduire la cortisone (25 mg/jour) et la fludrohydrocortisone (0,1 mg/jour).

Il fut hospitalisé à nouveau le 24 mai 1960. Il n'y avait plus ni tachycardie, ni tremblement, ni pigmentation. Le goître et les signes oculaires régressaient, mais le malade était toujours las. Une nouvelle fixation thyroïdienne montra une amélioration (cf tableau)

Le 20 mai 1960, le Test de Thorn (20 mgrs de corticotrophine toutes les huit heures) fut négatif.

En mars 1961, il était en bonne santé, nécessitant seulement 25 mgrs de cortisone et 0,1 mg de 9 α fluoro-hydrocortisone/jour. Le dernier test de fixation était à la limite supérieure de la normale et, cliniquement, le malade était euthyroïdien.

Chez ce malade, il a été possible de mettre en évidence des ANTICORPS ANTI-THYROIDIENS (test de précipitation sur gélose) et test de fixation du complément), mais il n'a pas été possible de déceler d'ANTICORPS ANTI-SURRENALIENS (test de fixation du complément).

Tableau de la Fonction Thyroïdienne

Date	Dose I ¹³¹	Dose en % fixé à la 4ème heure	Taux de conversion
Normal		10-40	5-50
11-3-58	50 μ c	80,1	90
20-10-59	10 μ c	81	61
<u>3-11-59</u>	<u>20 mc</u>	Dose thérapeutique	
9-5-60	10 μ c	52	89
1-11-60	10 μ c	42	60

N° 17

ALBEAUX - FERNET

1963

Mme P..., née en 1918, est suivie dans le service depuis 1954.

1° / Les premières manifestations d'hyperthyroïdie remontent à l'âge de 28 ans en 1946 quand, à la suite d'une première grossesse, elle développe les signes suivants : goître, amaigrissement, tremblement, légère exophtalmie.

Elle est traitée par Lugol, Aminothiazole, Di-iodotyrosine sans amélioration.

2° / En 1947, régression de tous les signes au cours d'une deuxième grossesse mais, dès la fin de l'allaitement, nouvelle poussée d'hyperthyroïdie avec perte de 10 kgs.

En décembre 1949 :

- Poids = 40 kgs
- Pouls = 120/mn
- Métabolisme de base = + 72 %
- Cholestérol = 1,65 g/l

Un traitement par le Benzylthiouracile, à partir de janvier 1950, entraîne une régression complète et même des signes discrets d'hypothyroïdie en avril (chute des cheveux, disparition de la pilosité axillaire et pubienne, ongles cassants). Le traitement est réduit en octobre à un comprimé tous les deux jours.

3° / En décembre 1950, une angine blanche paraît précéder la reprise de l'hyperthyroïdie. A ce moment, il existe une leucopénie à 3000.

Le cholestérol est à 1,30 g/l, puis 1,50 g/l. Le métabolisme de base à + 59 %.

Le traitement : propylthiouracile (6 cp), thyroxine (0,5 mg), benzyl-thiouracile, entraîne une stabilisation au bout de quelques mois. La malade interrompt le traitement, au cours de l'année 1951.

4° / En 1953, nouvelle grossesse jusqu'en avril 1954. Le sevrage, en août 1954, est la cause, pour la troisième fois, de la rechute toxique.

Le benzyl-thiouracile (2 cp/jour) est repris, mais à dose insuffisante car, en janvier 1955, les signes cliniques toxiques persistent et le M.B. est à + 41 %. La malade reçoit alors méthyl-mercapto-imidazole (4 puis 2 comprimés) de janvier à octobre 1955.

De 1955 à 1958 : état clinique satisfaisant. La malade n'a aucun traitement.

5° / En avril 1958, cinquième poussée d'hyperthyroïdie sévère :

- Il existe un goître un peu asymétrique, homogène, soufflant, et une tachyarythmie extra-systolique.

La malade refuse l'intervention chirurgicale et quitte la consultation de mai 1958 à avril 1962 en prenant du méthyl-mercapto-imidazole à dose faible et intermittente jusqu'en novembre 1961.

En décembre 1961 : nouvelle angine avec leucopénie à 3700 et neutropénie à 34 % (vérifiée plusieurs fois).

En avril 1962 : nouveau bilan.

1/ L'hyperthyroïdie est atténuée cliniquement, mais le goître est toujours soufflant aux deux pôles supérieurs. Le poids est à 40 kgs; le pouls à 84.

- Métabolisme de base : + 16 %.

- Fixation de l'I¹³¹ : 72 % à la 6ème heure
65 % à la 48ème heure.

2/ C'est à ce moment que sont notés, pour la première fois, des signes d'insuffisance surrénale; depuis deux mois, apparition d'une pigmentation anormale et d'une grande lassitude.

A l'examen :

- mélanodermie légère, diffuse sur le visage, le tronc; les aéroles sont hyperpigmentées, mais les plis de flexion de la main le sont à peine. Il existe des taches ardoisées au niveau de la lèvre inférieure et de la face interne des joues.

- La T.A. est à 14/7 à l'admission, puis 12/6. Elle tombe à 10, 5/5 lors du test à l'A.C.T.H.

- E.C.G.
- Le coeur est de volume normal, il n'y a pas d'anomalie
 - Pas de calcifications surrénales.

Examens biologiques

- Ionogramme : Na = 141 meq/l
K = 4,9 meq/l
- Test à l'eau (800 cc d'eau pour 40 kgs en 5 heures) = volume urinaire : 274 cm³; le même test sous 15 mg d'hydrocortisone donne un résultat de 416 cm³.
- Test de Thorn (cortrophine-retard, 40 mg en I.M.) :

	<u>Avant</u>	<u>Après</u>
17 C.S. (mg/24 heures)	8,1 mg	5 mg
17 O.H. C.S. (mg/24 h)	0,4 mg	0,4 mg

On conclut alors à une hyperthyroïdie incomplètement stabilisée (persistance du souffle thyroïdien et de l'avidité thyroïdienne pour l'Iode) et une insuffisance surrénale fruste dont témoignent : la mélanodermie, l'asthénie, le taux bas des 17 O.H., l'absence de réponse à l'A.C.T.H. et l'opsiurie.

La malade reçoit alors :

Hydrocortisone : 15 mg/jour
D O C A = 25 mg en I.M. tous les 21 jours.

L'amélioration clinique est remarquable : l'asthénie disparaît, la malade reprend 4kgs.

En octobre 1962, il n'y a pas d'asthénie, mais le pouls est à 160, la T.A. à 19/10. On supprime le DOCA.

En décembre 1962 :

Métabolisme de base = + 36 %
Fixation thyroïdienne : 77 % à 2 heures 30
67 % à 48 heures.

Cliniquement, il persiste une tachycardie émotionnelle et un gros goître soufflant. On donne à la malade, le 22 décembre 1962, 5 mc d'I¹³¹ et elle quitte le service avec 15 mg d'hydrocortisone par jour.

Hermann E..., né en 1919. Son histoire est si longue et si touffue qu'il est nécessaire de la condenser pour la rendre plus lisible. Son histoire clinique peut être divisée en trois grands chapitres :

1° / Maladie d'Addison : les premiers signes remontent à une pneumonie lobaire droite qui nécessite une hospitalisation en 1953. On est déjà frappé par son adynamie, sa T.A. basse (80/50 mm de Hg). Cependant, on assiste à une correction spontanée des troubles après défervescence.

A quelques temps de là, nouvelle hospitalisation pour un ictère accompagné de lassitude marquée. On note cette fois un retard net de l'élimination de l'eau. Mais c'est en 1956 que le diagnostic d'Insuffisance Surrénale est posé.

Le malade est hospitalisé pour des douleurs épigastriques avec vomissements répétés, la déshydratation est intense, l'asthénie est extrême et la peau est pigmentée. La T.A. est à 80/50 mm de Hg. La glycémie est basse, l'urée élevée, l'hémoconcentration et les désordres électrolytiques apportent la confirmation biologique du diagnostic.

Présence de calcifications surrénaliennes gauches dont la localisation est confirmée par une U.I.V. Cet examen révèle en outre un dédoublement pyélo-urétéral bilatéral.

L'état du malade est considérablement amélioré par la cortexone et les glucocorticoïdes.

Par la suite, le malade est assez difficile à équilibrer, surtout à cause de son indocilité; il prend ses hormones de façon irrégulière et fantaisiste, ce qui amène plusieurs hospitalisations pour décompensation à la suite d'épisodes infectieux (sinusites, angines) ou non.

Au cours de ces séjours, de nombreux contrôles sont pratiqués : nouvelle U.I.V., inoculation des urines ... sans élément particulier. Seul fait à noter : apparition d'un vitiligo.

Finalement, un équilibre satisfaisant est obtenu par la persuasion et 30 mg de cortisol et 5 mg de méthandrosténolone (Diababol) quotidiens.

2° / Première complication en décembre 1960 : le malade est hospitalisé pour des douleurs péri-ombilicales sans caractère bien défini. Le diagnostic hésite entre une décompensation surrénalienne et un ulcère gastrique; mais il n'y a pas de troubles humoraux et le transit baryté n'est pas concluant.

Cependant le malade, rentré chez lui, ne se sent pas bien et il devient nécessaire d'exercer un contrôle plus serré, car son état général n'est pas satisfaisant. Les douleurs épigastriques persistent et la vitesse de sédimentation, jusque-là normale, s'élève à 79/100 mm. Pourtant l'examen clinique n'apporte rien de nouveau. L'inoculation des urines au cobaye est une fois de plus négative.

On remarque ultérieurement une nette contraction des calcifications surrénaliennes sur une U.I.V. de contrôle.

Après une période de calme, il consulte à nouveau pour une douleur épigastrique irradiant dans le flanc droit et la loge rénale droite. Cette douleur est parfois si intense que l'on évoque la possibilité d'une lithiase urinaire, mais la notion d'un soulagement par l'ingestion alimentaire oriente vers l'estomac.

En août 1962, les examens précédents sont tous répétés. Alors que sur l'U.I.V., les calcifications surrénaliennes ont presque entièrement disparu, le transit baryté montre une image de diverticule par traction un peu en dessous du cardia qui se dirige vers les vestiges de calcifications surrénaliennes gauche. On voit encore un petit ulcère du versant postérieur de la petite courbure. Un traitement anti-ulcéreux est entrepris sans interruption de l'hormonothérapie et les douleurs s'estompent. Un transit de contrôle montre la disparition du petit ulcère, mais la persistance de l'image diverticulaire.

3° / Deuxième complication :

Un an plus tard (août 1963), le malade est hospitalisé car il existe :

- un amaigrissement de 12 kgs en six mois;
- asthénie, céphalées, mais pas de troubles digestifs;
- T.A. = 13/7;
- pouls régulier mais tachycardie persistante à 100/mn.

Examen physique :

- Hypertrophie globale du corps thyroïde mobile, indolore. Ce goître n'existait pas avant.

- Léger tremblement fin, réflexes vifs.
- Pas d'exophtalmie, mais douleurs rétro-oculaires et irritation conjonctivale fréquente avec rougeur.
- Métabolisme de base = + 40 %
P.B.I. = 12,1 μ g/100 ml.

On entreprend alors, en plus de l'hormonothérapie, une cure de néomercazole avec un succès évident : le poids passe de 53 à 58 kgs en un mois, le pouls se ralentit, mais le malade reste assez fatigué.

Son cou augmente un peu de volume, aussi une décision opératoire est-elle prise.

Fin septembre 1963, le malade est hospitalisé pour une strumectomie.

L'état général est bon, les signes toxiques se sont estompés. Le poids est à 61 kgs. P.B.I. = 2,1 μ g/100 ml ; M.B. = + 4 %.

Electrolytes : Na = 138 meq/l
K = 4,4 meq/l

Une thyroïdectomie partielle est pratiquée. On résèque une grosse partie du lobe droit nettement adénomateux et à gauche un fragment plus petit, mais lui aussi de consistance plus ferme que normalement. Les deux fragments pèsent respectivement 30 et 20 grammes. Ils sont homogènes à la coupe et ne contiennent pas de nodules kystiques. L'examen anatomo-pathologique conclut : "goître macro-folliculaire diffus avec signes d'hyperfonction".

Les suites opératoires sont troublées par une tachycardie modérée accompagnée d'altération sévère de l'E.C.G. (inversion de toutes les ondes T), sans perturbation électrolytique, sans chute tensionnelle, sans douleur. Tout rentre lentement dans l'ordre.

Au dernier contrôle, l'état du malade est satisfaisant.

N° 19

G A S T I N E A U (Cas 4)

1964

Une femme de 52 ans présente, en 1935, une hyperthyroïdie avec métabolisme de base à + 40 %; on pratique une thyroïdectomie et l'examen histologique montre une hyperplasie thyroïdienne.

- En 1949 :

- . Métabolisme de base = + 32 %
- . P.B.I. = 7,8 μ g/100 ml
- . Fixation thyroïdienne = 34,9 %.

On traite alors par l'iode radio-actif : 8,5 puis 10 mc trois mois plus tard.

A cette période, l'insuffisance surrénale commence à se manifester :

- les 17 céto-stéroïdes sont à 1,5 mg/24 heures;
- à deux reprises, une crise d'insuffisance surrénale aiguë répond favorablement au traitement par les extraits surrénaliens aqueux.

-=-=-=-=-=-=-

N° 20

G A S T I N E A U (Cas 14)

1964

Un jeune homme de 17 ans présente, en 1944, une maladie d'Addison :

- les 17 céto-stéroïdes sont à 6,7 mg/24 heures;
- le test de restriction sodée provoque une insuffisance surrénale dès le deuxième jour.

Six ans plus tard apparaît une hyperthyroïdie avec :

- Métabolisme de base à + 55 %;
- P.B.I. = 15 μ g/100 ml

On traite avec l'iode radio-actif, 6 puis 7 millicuries. Quatre mois plus tard, il développe un myxoedème.

-=-=-=-=-=-=-

N° 21

G A S T I N E A U (Cas 15)

1964

Un homme présente, en 1947, à l'âge de 25 ans, une maladie d'Addison :

- . avec 17 céto-stéroïdes à 6,2 mg/24 heures;
- . le test de restriction sodée provoque une crise d'insuffisance surrénale clinique.

Huit ans plus tard, thyrotoxicose avec :

- . métabolisme de base : + 10 %;
- . P.B.I. = 13 μ g/ 100 ml
- . Fixation thyroïdienne de l'I ¹³¹ = 58 %.

Traitement : 4,3 mc d'iode radio-actif.

Par la suite, il développe un myxoedème.

N° 22

G A S T I N E A U (Cas 16)

1964

Une femme voit s'installer, en 1949, une aménorrhée et en 1950, une pigmentation addisonienne. Les 17 céto-stéroïdes sont à 2,5 mg/24 heures.

En 1952, des vomissements et une perte de poids de 50 livres conduisent au diagnostic d'hyperthyroïdie, d'autant que le métabolisme de base est à + 37 σ %, la fixation de l'iode radio-actif à 71 %.

Elle est traitée par 10 mc d'iode radio-actif. Un myxoedème apparaît ensuite.

En 1959, on constate que les gonadotrophines sont à 48 unités Souris par jour et qu'il n'y a pas de réponse à la perfusion d'A.C.T.H.

N° 23

L E N Z I (Cas 1)

1965

Madame S... Angiolina, 46 ans, ménopausée à l'âge de 45 ans. Un an avant l'hospitalisation apparaissent des signes d'Hyperthyroïdie et dix mois plus tard des signes de maladie d'Addison.

Lors de l'hospitalisation, les examens sont les suivants :

- Numération-formule :

G. R. = 3.400.000

G. B. = 8.100 (avec 78 % de polynucléaires neutrophiles ; 12 % de lymphocytes ; 5 % de monocytes ; 5 % d'éosinophiles).

- Cholestérol : 1,46 g/l.

- Ionogramme : Na = 146 meq/l
K = 5,8 meq/l.

- Glycémie = 0,76 g/l

- Test de Thorn (A.C.T.H. 20 u. en perfusion pendant 8 heures)

	Avant	Après
17 C.S. urinaires (mg/24 heures)	3	3,5
17 O.H. urinaires (mg/24 heures)	0,5	0,5

- Après 25 u. d'A.C.T.H., les éosinophiles passent de 200/mm³ à 165/mm³.

- Le test de Robinson est pathologique.

- Métabolisme de base = + 62 %.

- Courbe de fixation de l'I¹³¹ : type hyperthyroïdie.

- Réaction de Mantoux négative.

- Sur les radiographies abdominales : pas de calcification surrénaliennes.

Traitement : Propylthiouracile : 300 mg par jour

Cortisone : 25 mg/jour,

et, du fait de la persistance des signes d'hyperthyroïdie, la malade est traitée par l'iode radio-actif.

N° 24

LENZI (Cas 2)

1965

Mme A... Inès, 55 ans, ménopausée à 49 ans, présente à 54 ans une hyperthyroïdie. Un an plus tard, elle est addisonienne.

Examens :

- Numération sanguine normale.
- Cholestérol = 1,42 g/l.
- Glycémie = 0,74 g/l.
- Ionogramme = Na : 133 meq/l
K : 5,6 meq/l
- Test de Thorn (A.C.T.H.)

	Avant	Après
17 C.S. urinaires (mg/24 heures)	3,2	4
17 O.H. urinaires (mg/24 heures)	1,9	1,5

- Test de Robinson en faveur de l'Addison.
- Métabolisme de base : + 42 %.
- Fixation thyroïdienne I¹³¹ : type thyperthyroïdie.
- Réaction de Mantoux positive.
- La radiographie thoracique ne montre pas de lésions tuberculeuses.

Malgré le traitement, la malade s'aggrave et meurt quelques jours plus tard. L'autopsie n'a pas été pratiquée.

N° 25

L E N Z I (Cas 3)

1965

Mme M... Iolanda, 57 ans. Dans ses antécédents, on relève une soeur hyperthyroïdienne traitée chirurgicalement. Elle est ménopausée depuis l'âge de 46 ans. A cette époque, elle présente une hyperthyroïdie. Un premier traitement, mal précisé, fait régresser la maladie mais, trois ans plus tard, elle rechute et la symptomatologie s'aggrave progressivement.

Six mois avant l'hospitalisation, apparition de l'Addison.

Examens

- Numération sanguine normale.

- Cholestérol = 1,38 g/l.

- Ionogramme Na = 122 meq/l
K = 4,8 meq/l

- Glycémie = 0,80 g/l.

{ Les 17 C.S. urinaires sont à 3 mg/24 heures

{ Les 17 O.H. urinaires à 1,5 mg/24 heures.

- Métabolisme de base : + 42 %.

- Courbe de fixation de l'I ¹³¹ = type hyperthyroïdie.

- Réaction de Mantoux faiblement positive.

- Pas de lésions tuberculeuses pulmonaires sur les radiographies.

- E.C.G. fibrillo--Flutter.

- Traitement : corticothérapie.
iode radio-actif : 4 mc.

N° 26

BURKE - FELDMAN

1965

Une femme de 40 ans fut hospitalisée le 15 décembre 1963 avec, comme principaux signes : anorexie, nausées et un vague malaise abdominal depuis trois semaines.

La malade avait été en excellente santé jusqu'en janvier 1963, date à laquelle apparaissent : thermophobie, nervosité, métrorragies et faiblesse musculaire. Depuis trois mois, elle avait perdu 12 livres en dépit d'un bon appétit.

En mars 1963, on notait :

- un éclat du regard,
- une hypertrophie modérée et symétrique du corps thyroïde,
- il existait d'autre part un hâle important.
- La T.A. était à 110/70 mm Hg et le pouls à 110/mn régulier.

Examens de laboratoire :

- Métabolisme de base = + 27 %.
- P.B.I. = 8,1 μ g/100 ml
- Fixation thyroïdienne de l'I¹³¹ = 63 % à la 24e heure.

Le diagnostic d'hyperthyroïdie étant donc confirmé, la malade reçut 5 mc d'iode radio-actif.

Le 28 juin 1963, elle était cliniquement euthyroïdienne. Le poids était revenu à la normale.

Le P.B.I. était alors à 3,1 μ g/100 ml.

Trois semaines avant la nouvelle hospitalisation, alors que la malade allait bien, apparut un "embarras gastrique" avec anorexie, nausées, douleurs abdominales vagues, vomissements épisodiques et asthénie marquée. Elle avait perdu 15 livres en trois mois. Elle n'avait présenté aucun symptôme subjectif d'hypoglycémie mais, la semaine avant, elle avait noté des vertiges et des éblouissements en position debout. Les règles étaient normales et il n'y avait pas de soif de sel.

A l'exception d'une soeur traitée chirurgicalement pour une hyperthyroïdie, il n'y avait pas d'antécédents pathologiques dans sa famille. Elle-même n'avait jamais eu de tuberculose. En accord avec son mari, elle signalait que son hâle était anormalement intense et persistant.

A l'examen de cette malade :

- Mélanodermie au niveau des extrémités et des parties habituellement exposées au soleil. Il existait aussi de nombreuses taches plus foncées sur tout le corps; les mamelons étaient de couleur normale, mais les plis de flexion de la main étaient pigmentés de façon exagérée. Il existait des plaques de pigmentation noirâtre de la muqueuse buccale et des gencives.

- Le pouls radial n'était pas perçu et le pouls brachial était faible, mais régulier, à 108/mn.

- La T.A. était à 64/46 mm de Hg en position couchée, tombant à 50/0 mm Hg en position assise avec un malaise tel que la malade devait se recoucher immédiatement.

Examens de laboratoires :

- Hémoglobine = 15,9 g/100 ; hématocrite = 49 % ;

- G.B. = 10.600 avec 29 % de polynucléaires, 3 % d'éosinophiles, 50 % de lymphocytes, 5 % de monocytes.

- Ionogramme sanguin : Na = 135 meq/l
K = 4,6 meq/l
Cl = 90 meq/l

- Glycémie à jeun = 0,97 g/l

- Azotémie = 0,50 g/l

- Calcémie = 101 mg/l - Phosphorémie = 27 mg/l

- P.B.I. = 5,4 µg/100 ml.

Recherche d'Anticorps

- Anticorps antithyroglobuline

. réaction d'hémagglutination d'hématies tannées (technique de BOYDEN modifiée), taux supérieur à 1/4000.

. réaction de précipitation : positive à ++++.

- Anticorps tissulaires

- . réaction de fixation du complément (technique de BLIZZARD et coll.).
- . positive à ++++ pour les ANTICORPS ANTITHYROIDIENS
- . positive à ++++ pour les ANTICORPS ANTISURRENALIENS.

L'E.C.G. montrait un rythme régulier à 100/mn, un intervalle P.R. de 0,16 seconde et un allongement de Q.T. Par ailleurs, il existait un bas voltage sur toutes les dérivations.

Les radiographies pulmonaires n'objectivèrent pas d'anomalies, mais la radio abdominale montra une calcification au niveau de l'aire surrénalienne. Des tomographies permirent de rattacher cette image à un ganglion abdominal calcifié.

Le test à la tuberculine fut négatif, ainsi que tous les examens bactériologiques.

Le lendemain de l'hospitalisation, une perfusion salée et glucosée fut installée et l'état de la malade s'améliora considérablement durant les 24 heures suivantes : la T.A. passa à 78/50 mm Hg sans hypotension orthostatique et le pouls devint plus fort.

- Le dosage des corticoïdes plasmatiques montra :

7 heures : 4,3 μ g/100 ml
16 h. 30 : 1,8 μ g/100 ml

- Le même soir, on commença un traitement de 9 α fluoro-hydrocortisone (Florinef) (1 mg, deux fois par jour) avant d'entreprendre le test de stimulation surrénalienne.

Test à l'A.C.T.H. (50 u. dans un litre de sérum salé physiologique pendant huit heures).

	17 cétostéroïdes (mg/24 h)	17 hydroxy-corticostéroïdes (mg/24 h)
jour 1 (contrôle)	2,0	0,4
jour 2 (A.C.T.H.)	2,2	0,7
jour 3 (A.C.T.H.)	2,2	0,7

Ces résultats confirmèrent l'impression clinique de la maladie d'Addison.

Dès la fin du test à l'A.C.T.H., on entreprit un traitement de cortisone (37,5 mg/jour) et le Florinef fut ramené à 0,1 mg/jour. L'institution de ce traitement amena une grande amélioration : le poids se stabilisa et la T.A. se maintint à 100/60 mm Hg sans hypotension orthostatique.

N° 27

M A R T I N O

1965

Une jeune fille de 16 ans fut hospitalisée le 18 juin 1963: depuis six mois étaient apparues une pigmentation progressivement croissante et une hyperplasie thyroïdienne. A la même époque, l'appétit devint médiocre, elle perdit 5 livres et une profonde asthénie s'installa. Les règles étaient régulières.

Il n'existait pas de maladies thyroïdiennes ou surréna-
liennes dans sa famille.

Examen physique

- Pouls = 82/mn
- T. A. = 120/65 en position couchée
92/50 debout.

- La peau était pigmentée de façon frappante, avec accentuation au niveau des plis de flexion, des cicatrices, des mame-
lons.

- La paume des mains était froide et moite. Une petite zone de vitiligo était présente au niveau des jambes.

- Il existait une faiblesse musculaire généralisée, plus marquée au niveau des ceintures scapulaires et pelviennes.

- La glande thyroïde était hypertrophiée (deux fois et demie le volume normal), ferme et homogène, non vasculaire.

- Asynergie oculo-palébrale inconstante.

- Il n'y avait pas de tremblement.

- Le reste de l'examen était normal.

Examens de laboratoire :

- Urines : R. A. S.

- Ionogramme normal (Na - K - Cl et CO₂)

- Globules blancs = 4.900 (avec 70 % de lymphocytes,
25 % de neutrophiles, 4 % d'éosinophiles).

- Cholestérol sanguin = 1,31 g/l

- Radiographies du crâne, des poumons et de l'abdomen :
normales.

- E. C. G. normal.

== Premières données concernant la fonction thyroïdienne ==

- P.B.I. = 12,2 µg/100 ml
- B.E.I. = 8,4 µg/100 ml.
- Métabolisme de base = - 11 %.
- Fixation thyroïdienne de l'I ¹³¹ :
 - 1 heure = 52 %
 - 24 heures = 79 %.
- Test de transfert globulaire de la tri-iodothyronine marquée à l'I ¹³¹ = 12,8 %.
- Anticorps antithyroglobuline : + 1/80.

== Premières données concernant la fonction surrénalienne ==

	17 OH CS urinaires (mg/24 h)	17 CS urinaires (mg/24 h)
Contrôle	1,7	4,8
Contrôle	1,4	6,7
A.C.T.H. (30 u/8 heures)	0,9	7,8
A.C.T.H. (30 u/8 heures)	4,6	7,2

- Catécholamines urines : 50 µg/ 24 heures.
- V.M.A. urinaire = 4,8 mg/24 heures
- A.C.T.H. plasmatique = 7 m u/100 ml
(N° 0,4 à 1)
- Anticorps surrénaliens réaction positive à ++++
(recherche pratiquée par BLIZZARD).

Le diagnostic clinique de maladie d'Addison fut confirmé par les examens biologiques. Bien qu'il y eut un hyperfonctionnement thyroïdien, la fixation globulaire de la T₃ marquée était normale et le M.B. à - 11 %. Cliniquement, la malade n'était pas toxique. Il fut alors décidé d'instituer un traitement surrénalien substitutif : cortisone 12,5 mg par jour et Florinef 0,1 mg/jour, et de surveiller l'état de la fonction thyroïdienne.

Après six semaines de traitement substitutif, l'hyperthyroïdie devint cliniquement parlante.

- Le métabolisme de base était à + 21 %.
- Le test de transfert globulaire de la T₃ marquée élevé à 21,4 %.

Elle reçut alors 250 mg de Propylthiouracile/jour en plus de son traitement surrénalien.

Trois semaines plus tard, il y avait un changement frappant : amélioration clinique de l'hyperthyroïdie, P.B.I. à 5,2 μ g/100 ml.

Les doses de P.T.U. furent progressivement réduites à 50 mg/jour, puis arrêtées en attendant le résultat d'une biopsie thyroïdienne faite pour éliminer la possibilité d'une thyroïdite d'Hashimoto. Six semaines plus tard, la malade devint extrêmement toxique.

- La biopsie thyroïdienne révélait une hyperplasie diffuse.

- Il n'y avait pas de taux décelable de T.S.H. ou de L.A.T.S. dans son plasma.

La malade fut à nouveau traitée par le propylthiouracile et la corticothérapie fut augmentée à 37,5 mg pendant deux semaines. Le résultat fut excellent : les huit mois suivants, la malade reprit 16 livres. Elle fut ensuite équilibrée avec 50 mg de P.T.U., 25 mg de cortisone et 0,05 mg de Florinef/jour.

Aucun signe d'hyperthyroïdie ou d'Addison ne revint et le P.B.I. demeura dans les limites de la normale.

N° 28

K L A A S S E N

1966

1ère admission le 2 avril 1957

Femme de 46 ans, hospitalisée en état de collapsus survenu au cours d'un examen radiologique. Elle était en observation dans un autre service pour : douleurs abdominales, fatigabilité, vomissements depuis quinze jours.

Examen physique :

- Une pigmentation cutanée mais non muqueuse;
- poids de 52 kgs pour 1m61 (après trois jours de traitement);
- T.A. à 105/80 mm de Hg;
- pouls à 100, régulier;
- température = 37° 7;
- par ailleurs, examen normal.

Examens biologiques :

- Sanguins : . Hémoglobine = 16 g %
 . Hématocrite = 49 %
 . Globules blancs = 7.500
 . Eosinophiles = 400/mm³.
- Urinaires : pas de protéinurie.
- Glycémie à jeun = 0,85 g/l
- Ionogramme : Na = 138 meq/l
 K = 5,2 meq/l
 Urée = 0,10 g/l

Le diagnostic d'Insuffisance Surrénale est alors porté et le traitement institué le suivant : Hydrocortisone - DOCA - perfusion salée. Ce diagnostic est confirmé par l'absence d'éosinopénie après A.C.T.H.

La cuti est négative.

Il n'y a pas de calcifications surrénaliennes.

La malade sort le 22 mai 1957 avec le diagnostic de maladie d'Addison par atrophie surrénale probable et le traitement est fait de cortisone (25 mgrs/jour) et d'implants de DOCA (2 fois par an).

2ème admission : 9 novembre 1957

Alors qu'elle était en bonne santé, elle présente depuis dix jours vomissements, vertiges, ictère.

L'examen physique retrouve l'ictère; le poids est à 55 kgs; la température à 38° 3.

- la T.A. est à 115/85 mm Hg
- pouls = 120/mn.
- A la palpation, l'hypochondre droit est douloureux.

Examens de laboratoire :

- Hémoglobine = 14,4 g %
- Globules blancs = 5000
- Bilirubine = 37 mg °/°.
- Dans les urines, présence importante de bilirubino-gène; pas de bilirubine.
- Les tests hépatiques sont normaux, ainsi que la radiographie des voies biliaires.

L'ictère disparait en une semaine, la température revient à la normale et la malade sort avec le diagnostic probable de cholécystite.

3ème admission le 17 décembre 1957

Soit quinze jours plus tard, pour récurrence de l'ictère, des vomissements et de la température.

L'examen physique ne montre rien de nouveau. T.A. = 8/5 . Pouls = 104, régulier . Température = 38° 4.

Les examens biologiques :

- Sang : Hémoglobine = 13,2 % - Globules blancs: 12.000.
- Urines : trace de protéinurie, urobilinogène fortement positif.
- Bilirubine sérique : 39 mg °/°.. Réaction directe négative.
- Une laparotomie montre que la vésicule biliaire et l'appendice sont normaux.

Pendant son séjour à l'hôpital, elle présente à nouveau fièvre, ictère, anémie et perte de poids.

- La bilirubine monte à 44 mg °/°°.
- Les globules rouges sont à 2.500.000/mm³ avec 55 % de réticulocytes.
- La température est entre 39° et 40° pendant une quinzaine de jours.

Le test de fragilité osmotique des globules rouges est normal et le test de Coombs direct, négatif. La ponction sternale montre une érythropoïèse active.

- Le stercobilinogène fécal est de 705 mg/3 jours.
- Le fer sérique est à 144 mg %.

Pendant toute cette période, la cortisone doit être augmentée à 150 mg. Lorsque la malade est guérie, les doses sont ramenées à 50 mg/jour.

A sa sortie du service, le diagnostic d'anémie hémolytique s'ajoute à celui de maladie d'Addison.

4ème admission le 2 octobre 1959

pour pratiquer l'implantation de pellets de DOCA.

Depuis deux mois, elle est nerveuse, son appétit est excellent mais elle a perdu un peu de poids.

- La thyroïde a augmenté de volume et est vasculaire.
- La peau est chaude et moite.
- Le pouls est à 110/mn régulier.
- Il y a un fin tremblement des mains.
- La T.A. est à 160/90.
- Poids = 52kg200 et une semaine plus tard: 51kg200.

Examens de laboratoire :

- Hémoglobine = 14,3 g % ; G.B. = 8.700 ; réticulocytes = 6 °/°° ; bilirubine = 18 mg °/°°.
- Le P.B.I. est à 8,1 µg/100 ml.
- Métabolisme de base = + 35 %; une semaine plus tard, + 51 %.
- Excrétion urinaire d'I¹³¹ = 7,5 % en 48 heures.

Elle est traitée par carbimazole et prominal : le pouls tombe à 78/mn et le poids augmente un peu.

Elle quitte l'hôpital avec le diagnostic d'hyperthyroïdie.

La malade est suivie par la suite en consultation :

le 2 novembre 1959 : M.B. = + 20 %

le 21 décembre 1959 : M.B. = - 12 % et poids à 60kg500.

Le carbimazole est alors donné à doses dégressives puis arrêté le 22 septembre 1960. Le 10 octobre 1960, le M.B. est à + 13/%; le poids à 64kg800.

Dernière hospitalisation : 26 novembre 1960

pour vomissements, douleurs abdominales, ictère et fièvre à 38°.

L'examen physique montre : Poids = 60 kg 500
T.A. = 13/9
Pouls = 108, régulier.

Examens biologiques :

- Hémoglobine = 15,6 g °/..
- Globules blancs = 7.900 ; réticulocytes = 4 °/..
- Bilirubine = 26 mg °/..

- Ionogramme sanguin :

Na = 137 meq/l

K = 4,5 meq/l

Bicarbonate = 25,1 meq/l

Azotémie = 0,66 g/l

- Test de Coombs négatif.

- Recherche de cellules L.E. négative.

- Examen bactériologique : hémocultures (3) négatives;
dans les urines : E.Coli et S.Foecalis.

La malade reçoit alors en plus de sa dose usuelle de cortisone (50 mg/jour) et fluorocortisone (0,1 mg/jour), 30 mg de prednisone.

L'état général s'améliore, les vomissements s'arrêtent, la température redevient normale, la bilirubine s'abaisse.

Les taux de prednisone sont progressivement diminués puis arrêtés le 7 janvier 1961.

La malade redevient subfébrile, l'hémoglobine tombe à 11 g %, les réticulocytes montent à 30 °/., l'excrétion de stercobilinogène fécal est à 364 mg/3 jours, la bilirubine à 17 mg °/..

Puis après une amélioration, la malade développe, le 25 janvier 1961, un état de rigidité et meurt soudain. Les hémocultures restent négatives.

A l'autopsie :

- Thyroïde : histologie : épithélium folliculaire haut, colloïde rare; quelques amas lymphoïdes.

- Rate : 305 grs.
histologie : pas de pigment ferrique.

- Aucune glande surrénale n'est retrouvée dans la région surrénalienne : il existe seulement quelques structures graisseuses. Examen microscopique : présence, dans une coupe, d'un vaisseau sanguin surmonté de tissu conjonctif.

- Un amas d'assez grosses cellules ressemblant à des cellules médullo-surréaliennes sont retrouvées, et aussi quelques rares cellules ressemblant à des cellules surrénales atypiques décrites par SHABERG.

- Hypophyse normale.

Conclusion

- atrophie surrénale
 - maladie de Basedow
 - splénomégalie.
-

N° 29

F R I J S - M A D S E N

1967

Une femme de 49 ans, d'origine polonaise, est hospitalisée le 17 septembre 1965 pour baisse de l'état général, asthénie, amaigrissement.

Aucun antécédent pathologique n'est retrouvé dans sa famille, en particulier pas de tuberculose.

Elle-même n'a jamais été malade. Elle signale seulement une intervention pour varices des membres inférieurs en 1945.

Entre 1950 et 1964, elle présente des crises migraineuses sans caractère particulier, et une paralysie faciale gauche.

Elle a eu deux grossesses normales en 1944 et 1950. Ménopause en 1964.

L'affection actuelle se situe six mois avant l'hospitalisation : apparition d'une lassitude croissante, de nausées, d'un amaigrissement de 8 kgs et de vomissements coïncidant avec les crises migraineuses.

Elle note aussi une polydypsie récente accompagnée de polyurie.

Par ailleurs, depuis quelques mois, elle a remarqué l'installation d'une mélanodermie diffuse et de plaques brunâtres au niveau de la muqueuse buccale.

Examen à l'entrée -----

- Malade en mauvais état général, amaigrie, sans forces, apathique.

- Le poids est à 40,8 kgs pour 1m57.

- Mélanodermie très intense, généralisée, brun-sale avec des plaques plus foncées au niveau du visage, du thorax, des points de frottement et pigmentation muqueuse buccale caractéristique.

- On note une légère exophtalmie avec inégalité de protrusion, inégalité sans doute due à la paralysie faciale.

- La palpation ne décèle pas de goître.

- Il existe une tachycardie sinusale.

- T.A. = 110/60 mm Hg.

Examens de laboratoire

- Numération sanguine :
 - G.R. = 3.680.000
 - Hémoglobine = 11,1 % tombant à 6,5 %
 - G.B. = 7.600
- Ionogramme sanguin :
 - Na = 138 meq/l
 - Cl = 106 meq/l
 - K = 6,4 meq/l
 - Bicarbonates = 18 meq/l tombant à 14 meq
 - Protéines = 75 g/l
- Electrolytes urinaires :
 - Na = 61 meq/l
 - K = 36 meq/l
- Glycémie à jeun = 0,62 g/l
- Dosage des stéroïdes urinaires :
 - 17 K.G.S. = 1,8 à 2,1 mg/24 heures
 - 17 C.S. = inférieur à 0,5 mg/24 heures.
- Gonadotrophines urinaires : 66 m E par jour.
- Radiographies :
 - . thoraciques : normales
 - . abdominales : pas de calcifications surrénaliennes
 - . de la selle turcique : clinoides postérieures mal visibles.

La notion d'une hyperkaliémie, d'une glycémie basse, et les dosages de stéroïdes urinaires plaident en faveur d'une maladie d'Addison et un traitement fait de perfusions de sérum glucosé et bicarbonaté, cortisone (30 mg/jour) et Florinef (0,1 mg/jour) est commencé immédiatement.

L'amélioration est très rapide mais, malgré la normalisation du ionogramme, la malade reste faible et le pouls est rapide, entre 120 et 140.

On pratique alors un métabolisme de base qui est trouvé à 129 %.

- Le P.B.I. est à 10,3 µg/100 ml
- Le test à la triiodothyronine (T₃ - test) est à 143.

L'hyperthyroïdie est donc confirmée et la malade reçoit, en plus de son traitement surrénalien, des injections I.V. d'iodure de sodium (500 mg, deux fois par jour), puis en solution pendant quinze jours. On pratique aussi trois transfusions de sang, en raison du taux faible de l'hémoglobine.

Après quatre jours, le pouls redevient normal et l'état général est amélioré, à tel point que la malade peut quitter son lit. On arrête le traitement iodé au bout de quinze jours en raison d'une normalisation du métabolisme de base; mais au bout de trois semaines, la tachycardie reprend, une hyperthermie s'installe et le métabolisme de base remonte. On commence alors un traitement par le néomercazole (30 puis 40 mg/jour).

La malade quitte l'hôpital avec, en outre, 30 mgrs de cortisone par jour, la fluorocortisone ayant été arrêtée en raison d'une hypokaliémie.

Le 27 janvier 1966, en consultation, on note la persistance de l'amélioration avec un gain de 7 kgs.

2ème hospitalisation du 9 au 23 mars 1966

. Il existe à ce moment des signes d'hypothyroïdie avec frilosité, peau sèche, poids : 54 kgs.

- P.B.I. = 2,2 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$
- Métabolisme de base = 94 % (inférieur à la normale)

. La T.A. est à 140/90.

Ionogramme : Na = 127-130 meq/l
K = 5-3,8 meq/l

La malade quitte le service avec cortisone (30 mg/jour) et chlorure de sodium. Au cours de ce séjour, l'image radiologique de la selle turcique est jugée non pathologique.

3ème hospitalisation du 16 mai au 27 mai 1966 pour nouveau bilan.

- Poids = 50,2 kgs
- P.B.I. = 12,5 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$
- Métabolisme de base = 129 %.

4ème hospitalisation du 8 juin au 16 juin 1966 pour exploration thyroïdienne à l'I 131. La malade se sent parfaitement bien. Le poids est à 50,5 kgs.

- Métabolisme de base = 119 %.
- Electrolytes sériques normaux.
- Excrétion urinaire de l'I ¹³¹ = 7 %.
- Recherches d'anticorps antithyroglobuline par la méthode d'immunofluorescence : positives +++.

Consultation du 22 août 1966

Il n'existe pas de reprise subjective d'hyperthyroïdie. Cliniquement, la malade présente une tachycardie légère. La T.A. est à 180/100.

Les examens du 6 septembre 1966 montrent que P.B.I., métabolisme de base et ionogramme sont normaux. Le poids est à 49 kgs 300. La T.A. à 150/100. Le corps thyroïde n'est pas hypertrophié. Il n'y a pas d'oedèmes.

25 octobre 1966

- Fixation de l'I ¹³¹ = 100 % à 4 heures
81 % à 24 heures.
- P.B.I. ¹³¹ = 3,5 % de la dose administrée par litre de sérum.
- Test de fixation sur résine de la T₃ = 38,8 % (normal = 22,2 à 34,4 %).
- Thyroxine = 20,3 µg/100 ml (normal = 4,5-13,5).

Il persiste donc une hyperthyroïdie et la malade reçoit 9,5 mc d'iode radio-actif.

Par ailleurs, la thérapeutique substitutive surrénalienne est poursuivie : hydrocortisone = 30 mg/jour et fluorohydrocortisone = 0,1 mg/jour.

La recherche d'anticorps anti-surrénaliens par la méthode d'immunofluorescence s'est révélée positive.

N° 30

G A S C A R D

1968

Mr AIV... Georges, âgé de 33 ans, horloger de profession, rapatrié d'Algérie, est hospitalisé le 20 juin 1966, adressé par son médecin traitant pour "amaigrissement de 27 kgs en 4 mois" considéré jusqu'à ce jour comme un état dépressif réactionnel.

Le début des troubles remonte au mois de septembre 1965 :

Apparition brutale d'un tremblement des extrémités survenant après un choc affectif important (maladie très grave d'un jeune frère). Ce tremblement s'est accompagné d'une polyphagie très nette qui a entraîné une prise de poids de 5 kgs en trois mois; secondairement, malgré la polyphagie, les 5 kgs sont rapidement perdus et en janvier 1966, le malade a repris son poids habituel : 62 kgs.

Puis, au mois de mars 1966, le malade présente une anorexie globale avec asthénie de plus en plus marquée, chute de l'état général et amaigrissement qui atteint 26 kgs en quatre mois, ce qui motive l'hospitalisation.

A l'entrée dans le Service, le malade est cachectique : 36 kgs pour 1m60. L'interrogatoire révèle, outre l'anorexie, une polydypsie très franche avec soif de sel, et la présence de crises douloureuses épigastriques spontanées paroxystiques de type solaire; le malade se plaint aussi de palpitations mais surtout d'une asthénie invincible (il ne peut plus faire que quelques pas). Par contre, le tremblement a disparu mais l'hyperémotivité persiste; quant à la libido, elle a totalement disparu, mais ceci est mis sur le compte de l'asthénie majeure.

Dans les antécédents de ce malade, on note qu'il est rapatrié d'Algérie, qu'il a toujours été très sportif et qu'il a été traité depuis le début de ses troubles uniquement par des neuroleptiques; enfin, qu'il a passé de nombreux transits digestifs qui tous ont été négatifs.

Dès l'inspection, on est frappé par l'état cachectique et le teint basané de la peau de ce malade; pigmentation cutanée très nette, encore plus marquée au niveau des plis de flexion de la paume des mains, au niveau des aréoles et surtout des organes génitaux externes qui sont presque noirs; les muqueuses sont, elles aussi, pigmentées et l'on retrouve quelques taches ardoisées au niveau de la face interne des joues.

Toujours à l'inspection, on note un regard brillant avec une fente palpébrale paraissant élargie, mais pas d'exophtalmie nette, pas de goître visible, pas de tremblement.

L'examen montre une tension artérielle à 12/7, une tachycardie régulière à 110, mais ni souffle ni galop à l'auscultation; le reste de l'examen est négatif, si ce n'est des réflexes vifs; en particulier la palpation de la région thyroïdienne est normale.

Un tel tableau clinique orientait d'emblée vers deux affections : une maladie d'Addison en raison de l'asthénie, de l'amaigrissement, de la pigmentation cutanéomuqueuse, de la soif de sel et des signes digestifs; une hyperthyroïdie en raison de l'amaigrissement, de la tachycardie, du tremblement et de la polyphagie initiale, de la polydypsie, de la brillance du regard et du début après choc affectif.

Le bilan biologique révèle une anémie légère à 3.700.000 globules rouges avec vitesse de sédimentation accélérée : 32 à la première heure, 73 à la deuxième heure, une azotémie à 0,45 g/l, une glycémie normale.

La cuti-réaction est positive et le cliché thoracique montre la présence de petites images micronodulaires denses du sommet gauche paraissant anciennes, et un coeur en goutte. La radiographie de l'abdomen, sans préparation, est normale.

Le ionogramme permet de noter une hyponatrémie légère à 135 meq, une kaliémie normale, mais pas d'hypernatrurie.

Surtout les explorations endocriniennes sont perturbées:

- 17 cétostéroïdes abaissés à 4,5 mg/24 heures ;
- 17 hydroxycorticostéroïdes abaissés à 2 mg/24 heures;
- Cholestérol total abaissé à 1,20 g;
- Métabolisme de base à + 38 %;
- Iodémie protidique (P.B.I. élevées à 9,6 µg/100 ml);
- Réflexogramme achilléen : V P à 140 ms;
- La courbe de fixation de l'iode radio-actif est élevée

avec angle de fuite (80 % à la 6ème heure) 78 % à la 24ème heure, 5 % à la 48ème heure);

- Le test de Blanquet-Meyniel est élevé dans sa fraction III (88 %);

- Enfin, la cartographie thyroïdienne met en évidence une hyperplasie glandulaire discrète avec fixation homogène.

Ainsi les résultats biologiques confirmaient le diagnostic déjà porté cliniquement d'association Addison-Basedow.

Le traitement, institué dès les premiers jours, a été le suivant : Hydrocortisone 20 mg par jour et per os, Syncortil 5 : trois injections intramusculaires par semaine, traitement substitutif associé à un traitement étiologique par Streptomycine 1 gr par jour et Rimifon 350 mg; et à un régime hyperprotidique salé, aidé de quelques perfusions de Trophysan glucidique et d'une injection d'anabolisants par semaine.

Sous l'effet de ce traitement, l'état général du malade s'est très rapidement amélioré, l'anorexie et l'asthénie ont progressivement disparu et la prise de poids a été de 12 kgs en trois semaines. Le problème du traitement de l'hyperthyroïdie s'est alors posé : l'iode radio-actif ne semblait pas indiqué vu le jeune âge de ce malade, la thyroïdectomie subtotalaire pouvait être dangereuse en raison de l'insuffisance surrénale concomitante, aussi a-t-on institué un traitement par les antithyroïdiens de synthèse : prophythiouracile à la dose de six comprimés par jour.

Le malade quitte le Service le 6 août 1966, il pèse 53 kgs et son état général est excellent.

Deux mois après, un nouveau bilan est effectué : du point de vue clinique, l'état est parfait et le malade a repris son poids normal : 62 kgs; du point de vue biologique, les explorations sont redevenues normales, seul le métabolisme de base est encore élevé à + 20 %. On poursuit le même traitement : Hydrocortisone 10 mg par jour, Syncortil 5 : trois fois par semaine, Rimifon 350 mg et Propylthiouracile six comprimés.

Au mois d'avril 1967, le malade revient dans le Service, c'est-à-dire dix mois après le début de la maladie, l'état général est excellent et le malade a repris son travail, mais l'on note une légère apathie avec frilosité et lenteur de la parole, laissant déjà soupçonner cliniquement une discrète hypothyroïdie que les explorations thyroïdiennes confirment : métabolisme de base à - 10 %, cholestérol total à 2,50 g, réflexogramme achilléen allongé, fraction III du Blanquet-Meyniel légèrement abaissée. Le traitement par les antithyroïdiens de synthèse est donc arrêté. Le bilan surrénalien étant lui, excellent, la même thérapeutique substitutive est poursuivie.

N° 31

R A D O et T A K O

1968

Une jeune femme de 30 ans est hospitalisée le 19 février 1965 pour hyperthyroïdie. Le début de l'affection ne peut être précisé exactement, mais les symptômes sont évidents depuis six mois environ.

En effet :

- elle maigrit de 11 kgs;
- elle présente une dyspnée de repos, mais surtout d'effort;
- tachycardie et oppression thoracique;
- depuis un mois est apparu un oedème des chevilles;
- elle se plaint en outre d'une asthénie importante, d'une nervosité avec insomnie et d'un tremblement.

A l'examen :

- Malade maigre, marchant difficilement;
- Tremblement frappant des extrémités;
- Corps thyroïde augmenté de façon diffuse;
- Hypertrophie cardiaque avec souffle systolique de pointe;
- T.A. = 115/70 mm Hg;
- Pouls = 120/mn, sinusal;
- Foie augmenté de deux travers de doigt;
- Léger oedème malléolaire.

Examens de laboratoire :

- Vitesse de sédimentation = 8 mm en une heure;
- G.R. = 3.600.000 - G.B. = 5.200;
- Electrophorèse normale - Protéines = 60 g/l;
- E.C.G. normal.
- Radio pulmonaire : hypertrophie cardiaque gauche; poumons clairs;
- P.B.I. : 27 µg/100 ml;
- Fixation thyroïdienne de l'I ¹³¹ : 58 % à la 2ème heure; 73 % à 24 heures ; 68 % à 48 heures.

- Ionogramme sanguin et urinaire (cf tableau I)

Immédiatement après l'admission, une infection virale aiguë se déclare avec hyperthermie et vomissements. Traitement : antipyrétiques, Tétracycline et Digitaline.

Une semaine plus tard, un test à l'A.C.T.H. est pratiqué : 160 u. de cortrophine Z (Organon). A la suite de cette épreuve, vomissements et diarrhée réapparaissent et la malade reçoit à nouveau un traitement symptomatique, mais la fièvre persiste quatre jours.

Un second test à l'A.C.T.H. est pratiqué (240 u. de cortrophine, deux par jour, pendant deux jours). Aucune réponse n'est obtenue à chacune des deux épreuves de stimulation (cf tableau II).

Le 22 mars, un traitement antithyroïdien est institué : méthylmercapto-imidazole -(60 mg) et Perchlorate de potassium (3000 mg). La thérapeutique à visée cardiaque (Digoxine) est continuée.

La malade se plaint de malaises en position debout et l'on trouve une hypotension orthostatique (120/70 couchée ; 105/70 debout). Par ailleurs, se développe rapidement une pigmentation évidente des téguments. Après deux jours de restriction sodée majeure, l'hypotension orthostatique s'aggrave (130/55 couchée ; 100/55 debout) et le pouvoir de rétention sodée est diminué (cf tableau I). Le rétablissement d'un régime riche en sel améliore la malade.

Après deux semaines de traitement antithyroïdien, l'hypotension orthostatique et la pigmentation diminuent. Après cinq semaines de traitement, la malade répond à la Métopirone (cf tableau II).

Le 3 mai 1965, la malade quitte le Service. Elle a pris 8 kgs et va bien.

Elle est hospitalisée à nouveau en septembre 1965, pour nouveau bilan surrénalien. Elle a pris sans discontinuer son traitement A.T.S. A l'admission, la malade apparaît en hypothyroïdie. La thyroïde est augmentée de façon énorme (tour de cou de 33 cm à 41,5 cm).

- P.B.I. = 0,8 μ g/100 ml.

- Test de transfert globulaire de la T₃ marquée (11,1%).

Après deux jours de contrôle, elle reçoit 25 u. d'A.C.T.H. (cortrophine) en perfusion I. V. de huit heures pendant deux jours. La semaine suivante, le test est répété, avec 25 u., à six heures d'intervalle, d'A.C.T.H. intra-musculaire (résultats tableau III).

Par la suite, la malade reçoit un traitement d'iode pour supprimer l'action goftrigène des antithyroïdiens. Elle quitte l'hôpital en octobre 1965.

En décembre, elle présente une grippe et arrête d'elle-même les antithyroïdiens. Elle est réhospitalisée le 21 décembre 1965 pour une rechute toxique.

- T.A. = 125/65 couchée ; 130/75 debout.

- Le pouvoir de rétention sodée est mesuré (cf tableau I) et un test à la Métopirone pratiqué (cf tableau III).

- Le test de transfert globulaire de la T_3 est à 21 %.

Considérant que le Méthylmercapto-imidazole, donné de façon répétée, est la cause de granulopénie, le traitement médical est arrêté.

En avril 1966, la malade subit une thyroïdectomie avec succès.

Recherche d'anticorps antithyroïdiens par trois techniques

1) Anticorps antithyroglobuline par la réaction d'agglutination de particules de latex (ANDERSON).

2) Réaction d'hémagglutination d'hématies tannées (BOYDEN).

3) Anticorps anti-tissu thyroïdien par la réaction de fixation du complément (BLIZZARD).

Aucun de ces trois tests n'a permis de déceler d'anticorps antithyroïdiens.

- Il n'a pas été fait de recherche d'anticorps anti-surrénaliens.

TABLEAU I

Electrolytes : Effets de la restriction sodée

	Hyperthyroïdie sévère		Hyperthyroïdie moyennement évolutive	
	Régime riche en sel	9 meq/Na/jour (2ème jour)	Régime riche en sel	9 meq/Na/jour (2ème jour)
Na sanguin (meq/l)	140	138	148	143
K sanguin (meq/l)	4,5	5,0	4,7	4,1
Excrétion Na (meq/24 heures)	-	320	184	32,8
$\frac{\text{Na}}{\text{K}}$ urinaire	-	9,2	4,4	0,7
Filtration glomérulaire rénale (ml/mn)	-	81	71,5	63

TABLEAU II

Effets de la thérapeutique antithyroïdienne sur la réponse à la Métopirone

Date	P.B.I. µg/100 ml	^{131}I T ₃ µg/%	Cholestérol sanguin	<u>17 C.S.</u> jours			<u>17 K.G.S.</u> jours		
				1	2*	3	1	2*	3
4.3.65	27		1,71	8,5	6	5,8	25,6	1,8	17,6
2.4.65	11,4	19,4	2,17	7,7	8,6	9	12,9	11,6	11
9.4.65	7,4	-	2,62	11,7	7,8	8,1	14,3	12,3	15
14.4.65	3,7	-	2,25	6,4	8	7,1	11,3	10,6	16,3
26.4.65	1,7	9,7	2,98	11,6	9,9	11,2	6,9	14,6	15,0
Témoins	1,7						8	15,4	16,8

* Jour de la Métopirone.

TABLEAU III

Etat clinique	P.B.I.	$I^{131}T_3$ %	Pendant Après A.C.T.H. A.C.T.H. ou ou Métopirone Métopirone			Remarques
			Contrôle			
Hyperthyroïdie sévère (02.03.1965)	27		<u>Dosage : 17 K.G.S. (mg/24 h)</u>			A.C.T.H. Métopirone
			20,9 25,6	15,7 18	16,6 17,6	
Euthyroïdie (04.05.1965)	1,7	9,7	6,9	14,6	15	Métopirone
Hypothyroïdie (10.1965)	0,8	11,1	4,5	6,8	7,7	A.C.T.H.
Rechute moyenne de l'hyperthyroïdie (01/1966)		21	9,6	3,4	5,7	Métopirone

COMMENTAIRE des OBSERVATIONS

Nous avons regroupé, dans le chapitre précédent, 31 observations de la littérature qui nous ont paru répondre aux critères définis dans l'introduction. Les trois observations que nous présentons prendront respectivement les numéros 32, 33 et 34.

Nous envisagerons d'abord une étude étiologique générale, puis nous reprendrons chaque affection isolément en détaillant ses caractéristiques au moment de l'association.

I - ETUDE GENERALE DE L'ASSOCIATION INSUFFISANCE SURRENALE PERIPHERIQUE -HYPERTHYROIDIE.

A. ETIOLOGIE

1) La fréquence d'une telle association est rare, Pourtant, en 1951, FREDERICKSON, après une étude de 180 dossiers de maladie d'Addison, relève une hyperthyroïdie dans 4,4 %. Les travaux effectués à la Mayo Clinic sur 538 addisoniens fournissent un pourcentage voisin de 3 %. Mais ces statistiques, qui tendent à prouver que l'hyperthyroïdie est dix fois plus fréquente dans l'insuffisance surrénale, ne peuvent s'appliquer au sujet de notre étude : une bonne partie des malades étaient parfaitement guéris de leur affection thyroïdienne au moment de l'apparition de l'Addison.

Si nous essayons d'établir un ordre de fréquence parmi les malades hospitalisés à la Clinique Endocrinologique du Pr GUINET, nous retrouvons 2 cas d'association (32 et 33) pour 49 Insuffisances Surrénales Périphériques, vus depuis 1963 et environ 1700 Hyperthyroïdies. Cependant, les proportions Addison-Basedow ne sont pas exactes en raison du plus grand rassemblement des affections thyroïdiennes dans le service (centre d'exploration isotopique) alors que l'Insuffisance Surrénale est souvent traitée dans un service de médecine générale.

2) Le sexe des malades : 25 femmes pour 9 hommes. Cette forte prédominance féminine s'explique aisément **quand** on connaît l'affinité particulière des agressions thyroïdiennes chez la femme.

3) L'âge : la répartition des individus dans la pyramide des âges se fait entre 16 et 66 ans avec un maximum de fréquence en cours de la quatrième décade :

avant 20 ans	=	4 cas
entre 20 et 30 ans	=	1 cas
entre 30 et 40 ans	=	4 cas
entre 40 et 50 ans	=	17 cas
entre 50 et 60 ans	=	6 cas
au-delà de 60 ans	=	2 cas

4) Association à un autre processus pathologique :

- dans un cas, il existait un diabète sucré (cas n° 4).
- dans un cas, présence d'une anémie hémolytique (cas n° 28).
- enfin dans deux cas (1 et 3) découverte, à l'autopsie, d'une hyperplasie ou d'un adénome chromophobe antéhypophysaire.

B. REPARTITION CHRONOLOGIQUE

- 18 fois sur 34, l'insuffisance surrénale précède l'hyperthyroïdie;
- 11 fois l'hyperthyroïdie s'installe la première;
- 5 fois l'apparition est simultanée.

II - ETUDE DE L'INSUFFISANCE SURRENALE

A. ETIOLOGIE

1) Elle peut être rattachée à une destruction tuberculeuse de la glande dans 17 cas.

- Soit de façon certaine (six fois) par vérification anatomique (cas 2) ou par la présence de calcifications surrénaliennes radiologiquement décelables (cas 12 - 13 - 16 - 18 - 32).

- soit de façon probable (huit fois) en raison d'antécédents tuberculeux pulmonaires (cas 6 - 9 - 10 - 15 - 30 - 33 - 34) ou extra-pulmonaires (cas 14).

- de façon beaucoup plus aléatoire (trois fois) car seule la notion d'une cuti positive témoigne d'un contage bacillaire (cas 4 - 24 - 25)

2) La rétraction corticale peut être affirmée dans six cas :

- soit par constatations nécropsiques (cas 1 - 3 - 28),

- soit par la présence à un taux significatif d'anticorps antisurréaliens, en l'absence de tout contage bacillaire (cas 26 - 27 - 29).

3) Dans cinq cas, aucune lésion surrénalienne n'a été décelable.

- dans trois cas (11 - 17 - 23), il s'agissait d'une Insuffisance Surrénale définitive apparue au cours de l'évolution d'une hyperthyroïdie, particulièrement longue pour l'une d'entre elles (17) sans aucun stigmate de tuberculose. Mais chez aucun de ces trois malades, la recherche d'anticorps surrénaliens n'a été pratiquée.

- dans deux cas (5 et 31) l'insuffisance surrénale a été régressive.

4) Enfin, dans six observations, aucune mention n'est faite à l'étiologie.

B. ETUDE CLINIQUE

1) Ancienneté de l'affection surrénalienne

Nous avons vu que l'insuffisance surrénale précédait le plus souvent l'apparition de l'hyperthyroïdie (dix-huit fois). Deux circonstances peuvent se voir :

- dans 11 cas sur 18, l'Addison est bien connu et traité de façon régulière et correcte depuis au moins deux ans.

- mais dans le deuxième groupe de malades, presque aussi important (sept cas), la défaillante surrénalienne est récente (moins de un an), un traitement a été institué ou non (cas 2 - 6 - 8 - 30 - 33). Dans ce groupe, nous faisons également entrer les addisoniens, déjà soumis à une thérapeutique mais interrompue depuis quelques années, et qui se décompensent au moment de l'apparition de l'hyperthyroïdie (cas 7 - 15 - 32).

2) Etude symptomatique

Les signes cliniques proprement dits sont en tous points comparables à ceux que l'on retrouve dans l'insuffisance surrénale isolée : la mélanodermie est constante et caractéristique; il en est de même de l'amaigrissement, des troubles digestifs, de l'hypotension artérielle. Les seules particularités seront d'ordre évolutif comme nous le verrons plus loin.

C. ETUDE BIOLOGIQUE

1) Exploration indirecte du fonctionnement surrénalien :

a) Métabolisme hydro-électrolytique :

- les perturbations du ionogramme sanguin sont caractéristiques : hyperkaliémie, hyponatrémie, tendance à l'acidose, mais leur intensité est variable selon que le malade est en insuffisance surrénale aiguë ou qu'il est traité.

- l'élimination urinaire des électrolytes a été étudiée dans trois cas. Dans deux cas, elle montre une fuite sodée urinaire importante et l'inversion du rapport Na/K (31 - 33) . Par contre, dans un cas (32), l'élimination urinaire est normale.

- les troubles de l'élimination hydrique sont constants dans le sens d'une opsiurie (dix fois mentionnés).

b) Métabolisme hydro-carboné :

- La glycémie de base (signalée dix-neuf fois) est perturbée dans le sens d'une hypoglycémie (onze cas), mais il existe rarement des chiffres extrêmes (0,55 g/l : cas 14). Elle est normale dans sept cas; enfin, elle est élevée chez la malade diabétique (4).

- L'hyperglycémie provoquée par voie orale a été pratiquée cinq fois : elle est normale dans les cas 7 - 8 - 32; elle est de type diabétique dans le cas 4; dans un cas (14), elle est extrêmement plate (départ 0,55 g/l, flèche à 0,95 g/l) avec hypoglycémie intense et très prolongée (0,50 g à la 5ème heure).

- Un test de tolérance à l'insuline a été pratiqué une fois (cas 6) avec des doses importantes (0,1 u/kg de poids) chez une addisonienne dont le traitement substitutif était arrêté depuis quatre jours. En outre, l'hyperthyroïdie était évolutive et non traitée (P.B.I. à 12,6 μ g/100 ml). Cette épreuve a entraîné une chute de la glycémie à 0,20 g/l dès la vingtième minute et un coma avec convulsions à la

quarantième minute. Elle n'est pas interprétable en raison de la dose trop élevée d'insuline injectée.

c) Les perturbations de l'hémogramme : anémie, lymphocytose, éosinophilie sont fréquemment retrouvées.

2) Exploration des sécrétions surrénaliennes.

- Exploration statique -

a/ L'élimination urinaire des gluco-corticoïdes (17 O.H.C.S. ; 17 K.G.S.) est franchement abaissée chez la plupart des malades; cependant, dans quelques cas (10 - 15 - 32) les dosages sont subnormaux (17 O.H. > 3 mg/24 heures). Dans une observation (31), le taux de base des 17 K.G.S. est nettement élevé.

b/ Les corticoïdes plasmatiques mesurés chez trois malades sont à des taux très bas dans deux cas (10 et 26), subnormaux dans le cas 32.

c/ La demi-vie du cortisol marqué a été déterminée dans deux cas, et chaque fois trouvée nettement raccourcie (15 - 32). Dans l'une des observations (15), on voit se rétablir des valeurs normales après administration d'un traitement antithyroïdien.

d/ Enfin, le taux de sécrétion du cortisol n'a été mesuré que dans un cas (32).

- Exploration dynamique -

- Test de Thorn :

a/ La stimulation de la cortico-surrénale par l'A.C.T.H. exogène, avec étude de l'élimination urinaire des stéroïdes n'a été pratiquée que dans treize cas. Cette épreuve est d'un grand intérêt car elle permet de distinguer :

. les insuffisances surrénales absolues (9 cas sur 13) dans lesquelles le taux de départ très bas des 17 O.H. ne se relève pas après A.C.T.H. : ici le test de Thorn confirme la destruction totale de la glande.

. les insuffisances surrénales de réserve (4 cas) avec un taux de base subnormal ou même fort (31), mais non influencé par la stimulation : la surrénale fonctionne encore, mais au maximum de ses possibilités, elle n'a plus de réserves.

b/ Un test à la Métopirone a été pratiqué dans un cas (31) d'insuffisance surrénale régressive : pendant toute la durée d'évolution de l'hyperthyroïdie, l'épreuve a été pathologique, se rétablissant à des valeurs normales par la suite.

D. ALLURE EVOLUTIVE DE L'INSUFFISANCE RENALE

1) Au début de l'association :

a/ L'hyperthyroïdie survenant chez un addisonien coïncide avec un état de déséquilibre surrénalien : les doses habituelles de cortisone deviennent insuffisantes à l'addisonien traité et l'on assiste à une reprise des symptômes (pigmentation, troubles digestifs, désordres électrolytiques). Chez le sujet soupçonné (rétrospectivement) d'hypocorticisme latent, mais qui menait une vie sensiblement normale, de même que celui qui était traité de façon discontinue, on voit se précipiter une insuffisance surrénale et l'hospitalisation dans un tableau aigu est souvent le cas (2 - 7 - 13).

Par contre, dans une observation (34), l'installation de la thyrotoxicose n'a modifié en rien l'état surrénalien antérieur.

b/ L'insuffisance surrénale s'installant chez un hyperthyroïdien évolutif et non traité se manifeste alors de façon bruyante et souvent dramatique. Lorsque l'hyperthyroïdie est en cours de traitement, les signes d'hypocorticisme se dévoilent plus progressivement, l'intensité de la mélanodermie permettant de suivre de façon caractéristique le déroulement de la défaillance surrénalienne.

2) Au cours de l'évolution de l'hyperthyroïdie : l'équilibre surrénalien n'est acquis qu'au prix de grosses doses d'hormone substitutive toujours supérieures à celles qui étaient suffisantes auparavant (multipliées par 3 ou parfois 4).

3) A l'acquisition de l'euthyroïdie : au fur et à mesure que le processus toxique s'éteint, les besoins en cortisone diminuent et l'on revient le plus souvent aux doses antérieures. Les sujets qui ont décompensé leur insuffisance surrénale au moment de l'association voient l'installation définitive d'un traitement devenir nécessaire. Dans quelques observations cependant, l'insuffisance surrénale a été régressive et la corticothérapie interrompue (5 - 31).

III - ETUDE DE L'HYPERTHYROIDIE

A. GENERALITES - ETIOLOGIE

1) Hérédité. La recherche des antécédents familiaux a été fructueuse dans trois cas (3 - 25 - 26), il s'agissait toujours de soeurs, dont une jumelle vraie (3). Dans les cas 3 et 26, l'insuffisance surrénale était de type atrophique.

2) Facteurs déclenchants : traumatismes, ennuis familiaux sont retrouvés deux fois (10 - 30).

3) Rôle de la vie génitale. L'hyperthyroïdie est apparue peu après la puberté dans trois cas (3 - 8 - 27), l'installation dans le cadre de la ménopause est nette dans quatre cas (5 - 23 - 24 - 25), mais l'influence de cette dernière est probablement plus importante si l'on considère la répartition des âges (maximum de survenue entre 40 et 50 ans).

4) La recherche d'anticorps anti-thyroïdiens s'est révélée positive six fois (huit recherches). Dans trois cas (26 - 27 - 29), il existait des anticorps antisurréaliens associés, à un taux significatif.

B. ETUDE CLINIQUE

1) L'hyperthyroïdie, affection aiguë, évolue depuis peu de temps au moment de l'association. Cependant, il faut signaler que si dans la plupart des cas, il s'agit d'une première poussée évolutive, on retrouve la notion d'un épisode toxique antérieur dans cinq cas : rechute sur thyroïdectomie (11 et 19), ou hyperthyroïdie stabilisée par traitement médical (4 - 17 - 25). Dans le cas 17, l'insuffisance surrénale apparaît au cours de la cinquième rechute.

2) Etude symptomatique : l'étude séméiologique de l'hyperthyroïdie au cours de la maladie d'Addison ne permet pas de distinguer vraiment de particularités : les signes tels qu'amaigrissement, asthénie se confondent et s'additionnent avec ceux de l'insuffisance surrénale.

- L'état du corps thyroïde est variable : la palpation est normale dans sept cas (1 - 2 - 7 - 13 - 14 - 29 - 30), l'hypertrophie thyroïdienne modérée et diffuse est retrouvée treize fois, importante dans deux cas (8 - 27). Il existe un goître nodulaire dans cinq cas (3 - 12 - 15 - 18 - 24) avec adénome toxique dans l'observation 15.

- Les signes oculaires sont signalés vingt-deux fois. Ils sont le plus souvent réduits à des signes palpébraux rétractiles. Dans sept cas, une exophtalmie est notée; elle s'accompagne d'oedème palpébral dans deux cas (5 - 9).

- Le tremblement, la nervosité, la thermophobie existent presque constamment, à l'exception des cas 2 et 9. Dans deux cas (31 et 34), un oedème malléolaire inaugural est signalé.

- Le rythme cardiaque est constamment supérieur à 80, il se cantonne le plus souvent autour de 100. De très fortes tachycardies sont en général associées à un état surrénalien aigu et le collapsus peut alors intervenir dans sa majoration. Ici, l'étude de la tension artérielle différentielle et de la tachycardie est intéressante : on sait que dans le Basedow la T.A. différentielle est augmentée, ce qui donne la sensation palpatoire du pouls, d'autant que le rythme cardiaque est plus grand. On peut objectiver ce phénomène en multipliant la différentielle par le pouls. Dans l'hyperthyroïdie isolée, on obtient un chiffre de 6770 pour des tachycardies entre 100 et 120 (une tachycardie émotionnelle banale de même valeur donne un résultat de 4770). Chez les basedowiens en insuffisance surrénale, la moyenne générale, pour la même fréquence cardiaque, a été trouvée à 5290, donc nettement réduite.

Enfin dans quatre cas (4 - 5 - 11 - 33), l'hyperthyroïdie se complique de cardiomyopathie avec défaillance cardiaque dans l'observation 33.

C. ETUDE BIOLOGIQUE

1) Bilan périphérique :

a/ Le métabolisme de base est l'examen retrouvé de façon presque constante. Son augmentation est significative ($> 20\%$) dans vingt-et-un cas. Par contre, dans cinq cas, les valeurs sont sub-normales (4 - 8 - 14 - 17 - 21) et même inférieures à la normale (12 - 15 - 27). Dans l'observation 27, on voit le métabolisme de base passer de - 11 à + 21 % au cours de la rééquilibration de l'insuffisance surrénale.

b/ Le cholestérol est abaissé de façon significative, excepté dans le cas 12 (3,15 g/l) correspondant avec un métabolisme de base à - 14 %.

c/ Les valeurs du P.B.I. sont dans les marges de la thyrotoxicose. A signaler une augmentation très importante dans le cas 31 (27 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$).

d/ Le réflexogramme est abaissé dans les trois observations où il a été pratiqué (30 - 32 - 33).

e/ Le dosage de la thyroxinémie effectué dans deux observations, est très augmenté dans le cas 29; par contre, il est à $2,4 \mu\text{g} \text{ } ^\circ/\text{ } _{\circ\circ}$ dans le cas 34, contrastant avec un P.B.I. à $7,2 \mu\text{g}$.

2) Exploration thyroïdienne par l'iode radio-actif :

- la fixation de l'I 131 par le corps thyroïde est dans le sens hyperthyroïdien dans la majorité des cas. Le P.B.I. 131 , le taux de conversion donnent des résultats contingents.

- le test de transfert globulaire de la triiodothyronine marquée est pathologique dans deux cas sur trois (29 - 31), normal dans le cas 27, mais devenant significatif après traitement surrénalien.

3) Deux recherches d'activité L.A.T.S. se sont révélées négatives (27 - 34).

D. ALLURE EVOLUTIVE DE L'HYPERTHYROIDIE

1) Au début de l'association

Lorsque la maladie de Basedow s'installe chez un addisonien, sa symptomatologie caractéristique semble se développer de façon très discrète ou tout au moins passer inaperçue un certain temps. Une première explication simple est que la maladie surrénalienne étant connue, l'attention est attirée en tout premier lieu sur les symptômes d'hypocorticisme, d'autant que le déséquilibre est souvent bruyant.

Mais il est des cas où l'aggravation de l'hypocorticisme est installée depuis plusieurs mois, alors que l'examen le plus soigneux ne décèle aucun signe de dysthyroïdie. Ce camouflage de l'hyperthyroïdie semble plus flagrant lorsque l'insuffisance surrénale n'a jamais été traitée. MARTINO a démontré ce fait chez sa malade (27) : les signes toxiques cliniques et biologiques se dévoilent après l'institution de la corticothérapie. Par contre, lorsqu'aucune thérapeutique substitutive n'est appliquée comme dans le cas 2, aucune manifestation toxique n'apparaît (découverte d'autopsie).

2) Etude de l'hyperthyroïdie installée, franche.

Ce sera surtout l'étude du traitement et de son efficacité :

a/ le traitement médical est utilisé dans dix-sept observations : antithyroïdiens de synthèse à dose habituelle pendant six mois à deux ans. Deux fois, l'effet goïtrigène a nécessité un geste chirurgical (18 - 31). Dans quatre cas, un traitement complémentaire par l'iode radio-actif a dû être instauré (16 - 17 - 23 - 29).

b/ L'iode radio-actif a été utilisé d'emblée dans onze cas de 4 à 20 mc.

c/ Dans deux observations, l'euthyroïdie a été acquise avec le seul traitement cortisonique (5 - 7), mais on connaît des Basedow à rémission spontanée.

Dans quatre observations, le décès précoce n'a pas permis l'institution d'une thérapeutique.

3) Lors de l'extinction du processus toxique :

- l'euthyroïdie est acquise dans la plupart des cas selon des délais comparables à ceux que l'on observe dans l'hyperthyroïdie isolée.

- dans deux cas, une hypothyroïdie transitoire s'est développée au cours d'un traitement A.T.S. (13 - 33).

- dans trois cas, un myxoedème s'est installé après traitement radioactif de façon très précoce chez deux malades (8 - 20), non précisée chez le troisième (22).

/INSUFFISANCE SURRENALE/

/HYPERTHYROIDIE/

/ INSUFFISANCE SURRENALE /										/ HYPERTHYROIDIE /										
N° S.A.	Première affection	Pathologie de l'I.S.	Ancien-neté	Stéroïdes urinaires THORN			Cortisolémie /mg %	A.C. antisyph.	Evolution en fonction de l'Hyperthyroïdie			Clinique			Biologie			Evolution		
				Avant 17 OH (mmHg)	Après 17 OH (mg/24 h.)	Après 17 CS			Avant	Pendant	Après	G.	S.O.	P. MB %	CH g/l	PBI µg/100	AC	Divers	Traitement	Résultat
1 F 40	Simultané	R.C. (autopsie)	-	96					-	décès		0	E++	-				0	décès	
2 M 17	I.S.	T.B. (autopsie)	2 ans	64					latent.	décès		0	0	104				0	décès	
3 F 18	Basedow	R.C. (autopsie)	10 mois	80/40					-	I.S.A. décès		N	E+	90				A.T.S.	décès	
4 F 48	Basedow	T.B. ?	6 mois	110/60	3,4	-	-		-	Tt ++	déf.	+	E+	110 + 9	1,32	-	-	diabète	I.R.A.	guérison
5 F 48	Simultané	?	-	-	7,5	-	-		-	I.S.A.	régr.	+	E0	- + 28			Tr. Ry.	Cortisone	guérison	
6 F 42	I.S.	T.B. (L.P.)	1 an	110/60	1	-	-		traitée	I.S.A.	stab.	+	PR	110 + 41		12,6		A.T.S.	guérison	
7 F 45	I.S.	?	2 ans	90/60	1,9	2,2	1,4	1,7	latent	Tt +	déf.	0	0	90 + 110				Cortisone	guérison	
8 F 19	I.S.	?	1 an	120/80	-	-	-		traitée	I.S.A.	stab.	++	E+	112 + 16	1,98			I.R.A.	myx.	
9 M 44	I.S.	T.B. (L.P.)	9 ans	130/70					traitée	I.S.A.	-	+	E0	90 + 109	2,45			?		
10 F 53	Basedow	T.B. (L.P.)	1 an	130/70					-	I.S.A.	déf.	+	E+	140 + 38	1,63			A.T.S.	guérison	
11 F 54	Simultané	non T.B.	-	105/45	1,4	2	2,5	5,1	-	Tt ++	stab.	-	-	120 + 22		8	-	Tr. Ry.	I.R.A.	guérison
12 F 50	I.S.	T.B. (C.S.)	8 ans	78/58	-	-	-		traitée	?		N	0	110 - 14	3,15	11,7		A.T.S.	guérison	
13 M 41	I.S.	T.B. (C.S.)	2 ans	90/70	0,4	10,6	0,2	12	latent	I.S.A.	stab.	0	0	125 + 48		12,2		A.T.S.	hypoth.	
14 F 47	I.S.	T.B. (L.P.)	6 ans	90/50	-	-	-		traitée	Tt ++	stab.	0	0	120 + 18		-		A.T.S.	guérison	
15 F 49	I.S.	T.B. (L.P.)	5 ans	90/60	4	3,2	(Tt)		traitée	Tt ++	stab.	AT	0	88 - 11	1,65			A.T.S.		
16 M 40	I.S.	T.B. (C.S.)	3 ans	-	3,5	-	-		traitée	Tt ++	stab.	+	PR	-		+		ATS + IRA	guérison	
17 F 44	Basedow	non T.B.	16 ans	120/60	0,4	8,1	0,4	5	-	Tt +	-	++	-	84 + 16				ATS + IRA	-	
18 M 44	I.S.	T.B. (C.S.)	10 ans	130/70	-	-	-		traitée	-	-	N	0	100 + 40		12,1	-	ATS + chir	guérison	
19 F 52	Basedow	?	3 mois	-	1,5	-	-		traitée	?	-	-	-	32		7,8		I.R.A.	-	
20 M 17	I.S.	?	6 ans	-	6,7	-	-		traitée	?	-	-	-	55		15		I.R.A.	myx.	
21 M 33	I.S.	?	8 ans	-	6,2	-	-		traitée	?	-	-	-	10		13		I.R.A.	myx.	

PHYSIOPATHOLOGIE

I - ELEMENTS EXPERIMENTAUX

1° / EFFETS DE LA THYROÏDE SUR LA CORTICO-SURRENALE

Il est généralement admis, par les expérimentateurs, que l'administration d'hormone thyroïdienne entraîne, chez l'animal, une augmentation de volume et de poids des surrénales, tandis que l'insuffisance thyroïdienne réalisée soit par thyroïdectomie, soit par les antithyroïdiens de synthèse, provoque leur atrophie.

D'ANGELO et GRODIN (1964) ont démontré que l'administration journalière de grosses doses de T_3 à des rats induisait une hyperactivité du cortex surrénalien prouvée par l'augmentation des corticoïdes plasmatiques et l'hypertrophie de la glande.

Les travaux récents de JOHANSSON et JONSSON (1968) ont montré les modifications histologiques du cortex surrénalien chez des rats soumis à une thyroxinisation artificielle : dilatation vasculaire diffuse, formations de zones kystiques et nécrotiques, apparition d'un matériel granuleux important dans la couche corticale externe.

2° / EFFETS DE LA CORTICO-SURRENALE SUR LA THYROÏDE

ISLER (1959) a étudié chez la souris le métabolisme de l'iode en fonction de l'état surrénalien. Il a démontré que la surrénalectomie entraînait une diminution très nette de l'excrétion urinaire de l'iode, alors que l'administration de cortisone restaurait des valeurs normales. Sur des animaux intacts, la charge en cortisone aurait peu d'effets. Quant à l'A.C.T.H., elle influencerait de façon modeste l'élimination de l'iode en l'augmentant.

BOWERS et collaborateurs (1964) ont constaté un effet stimulant direct de l'hormone hypophysaire β M.S.H. sur la fonction thyroïdienne, puisque l'augmentation de la fixation de l'Iode¹³¹ par le corps thyroïde se produisait même chez les souris hypophysectomisées.

3° / LES INTERACTIONS THYROÏDE MEDULLO SURRENALE ont été prouvées par de nombreux éléments expérimentaux : l'administration de thyroxine à des animaux augmente les effets physiologiques des catécholamines (effets métaboliques, vasculaires surtout). Le mécanisme d'action est mal connu : pour certains, il y aurait une diminution du catabolisme des hormones médullo-surrénaliennes, pour d'autres un effet sur les récepteurs.

La médullo-surrénale, à l'inverse, peut modifier le fonctionnement thyroïdien : les catécholamines réduisent la vascularisation de la thyroïde, diminuent ses capacités de fixation, accroissent la sécrétion d'hormone et le métabolisme périphérique de celle-ci.

II - ELEMENTS TIRES DE LA PATHOLOGIE HORMONALE

A/ FONCTION THYROÏDIENNE ET CORTICO-SURRENALE

1) Les études de la fonction thyroïdienne dans l'insuffisance surrénale n'objectivent pas de différence sensible comparativement aux sujets normaux. La fixation de l'iode ¹³¹, les valeurs du P.B.I. et du métabolisme de base sont dans les limites de la normale, légèrement inférieures pour certains auteurs (HILL, REISS, FORSHAM).

A l'inverse, GILBERT-DREYFUS trouve une captation thyroïdienne élevée chez les sujets addisoniens, rappelant celle des basedowiens, sans qu'il y ait pour autant le moindre signe clinique de thyroxicose, la correction de l'insuffisance surrénale amenant la normalisation de la courbe de fixation.

2) Chez des sujets hyperthyroïdiens, l'administration de cortisone peut, mais avec une posologie sans commune mesure avec la sécrétion physiologique, faire diminuer le taux sanguin de

L.A.T.S. du sérum et même atténuer en partie les signes cliniques de la maladie de Basedow (WERNER et PLATMAN).

B/ LA FONCTION SURRENALIENNE AU COURS DE L'HYPERTHYROIDIE DOIT ETRE ENVISAGEE SOUS L'ANGLE CORTICO et MEDULLO-SURRENALIEN.

1) Du point de vue cortico-surrénalien :

La fonction cortico-surrénalienne au cours des divers états thyroïdiens est bien connue grâce à de nombreux travaux.

DECOURT et collaborateurs étudiant l'élimination urinaire des stéroïdes surrénaliens chez des sujets en état d'hyperthyroïdie et de myxoedème, ont constaté une élévation significative des 17 O.H.C.S. chez les basedowiens (en moyenne 10 mgrs/24 h), alors que les 17 C.S. sont normaux ou bas. Le dosage des corticoïdes plasmatiques (MIKULAJ et NEMETH) chez quarante-et-un hyperthyroïdiens s'est révélé pourtant tout à fait normal (18 µg/100 ml).

Ces faits font suspecter un trouble du métabolisme intermédiaire du cortisol et les travaux suivants confirment cette hypothèse :

LEVIN et DAUGHADAY, BROWN-ENGLERT et WALLACH étudiant la courbe de disparition du cortisol injecté par voie veineuse, ont constaté que, dans l'hyperthyroïdie, sa disparition était plus accélérée, que les corticoïdes conjugués apparaissaient plus vite dans les urines, contrairement à la faible quantité de cortisol non métabolisé.

PETERSON a démontré que la fraction du pool de cortisol remplacé par heure est plus élevée chez le basedowien que chez le sujet normal.

L'influence de la thyroïde sur la cortico-surrénale se ramène donc à un effet périphérique : la thyroxinémie accélère le catabolisme du cortisol au niveau des tissus et en particulier du foie par activation des enzymes et coenzymes dont dépend la biocatalyse de cette hormone.

Cette interaction périphérique est d'ailleurs démontrée dans l'hypopituitarisme par l'apparition d'accidents d'insuffisance surrénale si la corticothérapie n'a pas précédé l'administration de thyroxine.

Il n'y a donc pas, dans l'hyperthyroïdie, d'hypercorticisme vrai puisque le taux d'hormone circulante est physiologique, mais un hyperfonctionnement compensateur imposé à la surrénale pour maintenir une production gluco-corticoïde normale.

Les relations hypophyso-surrénaliennes sont normales : le freinage par la Déxaméthazone est physiologique (DECOURT). La réponse au test de Thorn montre que les capacités maximum de fonctionnement ne sont pas atteintes, mais FELDER a pu démontrer que des perfusions répétées d'A.C.T.H. chez le basedowien entraînaient des réponses de plus en plus faibles. Quant au test à la Métopirone, qui obtient généralement une élévation faible des stéroïdes, il tendrait à prouver une insuffisance de réserve corticotrope.

L'importance de l'hyperactivité cortico-surrénalienne semble indépendante du degré de l'hyperthyroïdie : en effet, dans une étude récente, il n'a pas été possible d'établir de corrélations entre l'excrétion urinaire des stéroïdes d'une part et les signes cliniques et biologiques de la thyrotoxicose d'autre part (LEBLAY 1968).

2) Du point de vue médullo-surrénalien

a - L'étude de l'élimination urinaire des catécholamines dans l'hyperthyroïdie n'objective pas de différence sensible avec le sujet normal, à l'état basal du moins. Par contre, après stimulation insulinique (adrénalinurie provoquée), l'adrénalino-sécrétion est fortement accrue chez les hyperthyroïdiens, à l'inverse du myxoedème. La fonction adrénalino-sécrétoire subit des variations parallèles à celle de l'activité thyroïdienne (MORNEX).

b - Ce fait, ajouté à celui que la thyroxine et l'adrénaline potentialisent leurs effets, permet de rattacher à la médullo-surrénale une partie des signes cliniques de la maladie de Basedow, ou du moins de leur majoration.

Du point de vue symptomatique, on retiendra surtout :

- les signes cardio-vasculaires : tachycardie, augmentation du débit cardiaque, élévation de la pression artérielle systolique;
- la tension neuro-psychique, la thermophobie, les sueurs;
- et peut-être aussi les signes palpébraux rétractiles.

Du point de vue métabolique : l'effet conjugué et potentialisé de l'adrénaline et de la thyroxine permet d'expliquer les

états diabétiques survenant au cours de l'hyperthyroïdie par une plus grande mobilisation des N.E.F.A. On retiendra aussi la participation des catécholamines dans l'augmentation du métabolisme de base.

III - ELEMENTS TIRES DES CONCEPTIONS IMMUNITAIRES

=====

A/ INSUFFISANCE SURRENALE ET ANTICORPS

C'est en 1957 que, pour la première fois, ANDERSON, faisant état d'auto-anticorps antisurréaliens au cours d'une insuffisance surrénale non tuberculeuse, soulève le problème de la pathogénie auto-immune de l'insuffisance surrénale. Par la suite, de nombreux travaux (BLIZZARD, KYLE, IRVINE), en particulier la mise au point de techniques plus sensibles pour la détection des anticorps (méthode d'immunofluorescence, en particulier) ont permis de mieux préciser les choses :

1) Seule l'insuffisance surrénale par rétraction corticale peut être classée dans le groupe des affections par auto-sensibilisation, car elle répond aux quatre critères exigés :

a - présence d'anticorps circulants : les méthodes de fixation du complément et d'immunofluorescence permettent d'obtenir des résultats positifs dans des proportions de 50 % environ.

b - infiltration de l'organe atteint par des cellules immuno-compétentes : les constatations anatomo-pathologiques mettent en évidence, outre l'amaigrissement extrême du cortex surrénalien portant surtout sur les zones réticulées et fasciculées, une infiltration dense de lymphocytes. Par ailleurs, la médullo-surrénale est respectée.

c - isolement de l'antigène spécifique : les travaux de BLIZZARD et KYLE ont montré que cet antigène provient de la fraction microsomale et mitochondriale des cellules surréaliennes.

d - la production d'anticorps spécifiques après injection de l'antigène à l'animal et la reproduction de la maladie auto-immune a été réalisée.

2) Dans l'insuffisance surrénale d'origine tuberculeuse, des anticorps anti-surrénaliens ont pu être retrouvés, mais à une fréquence bien moindre et toujours à un titre très faible. Leur détection est réalisée par la méthode d'immuno-fluorescence.

3) Enfin il faut noter que, contrairement à la maladie d'Addison d'origine tuberculeuse, l'insuffisance surrénale par rétraction corticale est fréquemment associée à d'autres endocrinopathies, spécialement thyroïdiennes. SCHMIDT, en 1904, avait déjà attiré l'attention sur l'association insuffisance surrénale idiopathique et thyroïdite lymphocytaire. WEELS (1930) en déduisait que les lésions thyroïdiennes rencontrées, qu'il y ait ou non hypothyroïdie, relevaient du même processus spécifique, sans préciser celui-ci. La recherche d'anticorps anti-thyroïdiens dans les insuffisances surrénales avec auto-anticorps, s'est révélée fructueuse de façon significative, qu'il y ait une thyroéopathie clinique ou non. BLIZZARD et KYLE (1963) retrouvent cette association chez vingt-deux insuffisants surrénaux sur soixante et onze.

E/ HYPERTHYROIDIE ET ANTICORPS

En pathologie thyroïdienne, trois systèmes immunologiques ont été identifiés. Les trois antigènes connus sont : la Thyroglobuline ou antigène colloïdien ou CA₁, l'antigène cellulaire contenu dans la fraction microsomale des cellules de l'épithélium thyroïdien, et un deuxième antigène colloïdien ou CA₂.

Les anticorps antithyroïdiens sont retrouvés dans la presque totalité des thyroïdites lymphocytaires, maladie auto-immune certaine. La constatation d'anticorps antithyroïdiens au cours de l'hyperthyroïdie a d'abord été considérée comme résultant de l'important remaniement histologique très favorable au processus d'auto-immunisation. L'interprétation qu'on tend actuellement à donner à ces anticorps semble très différente, surtout depuis la découverte, dans près de la moitié des hyperthyroïdies, d'un facteur thyrotrope à action prolongée (L.A.T.S.) amenant à une conception immunitaire de la maladie de Basedow (ASTWOOD, WERNER et PLATMAN). En effet, le L.A.T.S. peut être considéré de façon certaine comme de nature immunologique et l'on sait qu'il est actuellement rendu responsable de la maladie de Basedow.

La fréquence des anticorps dans l'hyperthyroïdie est diversement appréciée selon les auteurs, mais elle est estimée actuellement autour de 50 % (56,2 % dans la thèse de POUSSET).

L.A.T.S. et anticorps antithyroïdiens ont donc des rapports étroits, certains auteurs retrouvent le L.A.T.S. presque exclusivement dans les hyperthyroïdies qui possèdent des anticorps.

IV - ELEMENTS TIRES DE L'ETUDE DE L'ASSOCIATION =====

A/ L'INSUFFISANCE SURRENALE PARAÎT-ELLE FAVORISER L'APPARITION D'UNE HYPERTHYROIDIE ?

L'opinion de FREDERICKSON selon laquelle l'hyperthyroïdie est dix fois plus fréquente chez les addisoniens, les documents de la Mayo Clinic, tendraient à attribuer à l'insuffisance surrénale un rôle déclenchant dans l'apparition de la maladie de Basedow.

Cependant, aucun argument expérimental ou clinique ne permet actuellement de souscrire à cette hypothèse. L'idée d'un phénomène d'entraînement hypophysaire, T.S.H. étant sécrétée en excès dans le sillage de l'A.C.T.H., n'est plus à discuter puisque l'on sait que l'hyperthyroïdie est due à un facteur d'activation non hypophysaire : le L.A.T.S.

Nous répondrons donc par la négative au problème soulevé : l'insuffisance surrénale ne paraît pas favoriser l'installation d'une hyperthyroïdie.

Par contre, l'insuffisance surrénale paraît modifier la séméiologie basedowienne :

Sur le plan clinique, la plupart des observations font foi de l'aspect camouflé de la thyrotoxicose lorsque l'Addison n'est pas traité, la symptomatologie devenant plus évidente après l'institution d'une thérapeutique substitutive correcte. Ceci suggère que

l'hyperthyroïdie a besoin d'un taux physiologique de cortisone pour se réaliser.

A l'inverse, les symptômes relevant de l'action conjuguée de la thyroxine et de l'adrénaline ne semblent pas atténués de façon très nette, comme il serait logique de le penser. Nous savons en effet que, dans l'insuffisance surrénale d'origine tuberculeuse, la médullo-surrénale est atteinte par le processus bacillaire contrairement à l'atrophie corticale. Néanmoins, nous n'avons pas retrouvé de façon significative une réduction du rythme cardiaque ou une atténuation de l'hypersudation, de la tension neuro-psychique chez les addisoniens tuberculeux, à l'exception de deux cas (2 - 9).

Par contre, l'étude du produit de la T.A. différentielle par la fréquence cardiaque donne des chiffres nettement inférieurs à ceux que l'on rencontre dans la maladie de Basedow isolée.

Sur le plan biologique : la modification la plus caractéristique est celle du métabolisme de base qui est souvent à des valeurs faibles ou normales, alors que l'hyperthyroïdie biologique est, par ailleurs, manifeste. Cela s'explique d'une part par la suppression de l'effet calorigène de la cortisone (les valeurs se relevant après traitement substitutif) et d'autre part, par le déficit en catécholamines.

B/ LA MALADIE DE BASEDOW INFLUENCE-T-ELLE L'INSUFFISANCE SURRENALE ?

Les éléments expérimentaux, l'étude de la fonction surrénalienne au cours de l'hyperthyroïdie et surtout les constatations retirées de l'étude de l'association, permettent de retenir formellement le rôle néfaste de l'hyperthyroïdie sur l'insuffisance surrénale. On comprend en effet que, chez un sujet dont les ressources en cortisone sont fixes, qu'elles soient de provenance exogène par un traitement substitutif, ou produites par une surrénale fonctionnant au maximum de ses possibilités, l'augmentation du catabolisme périphérique du cortisol induite par l'hyperthyroïdie puisse entraîner :

- l'aggravation d'une insuffisance surrénale patente, antérieurement connue et traitée;

- la décompensation d'une insuffisance surrénale relative ;

- la révélation d'une insuffisance surrénale latente, c'est-à-dire avec "insuffisance de réserves", ce qui se voit surtout chez les tuberculeux pulmonaires.

Cependant, nous ne pensons pas que l'hyperthyroïdie puisse à elle seule entraîner la destruction de la cortico-surrénale, si longues et si intenses qu'aient été les manifestations toxiques.

SYNTHESE PATHOGENIQUE

Au terme de cette étude, que doit-on penser de cette fréquence d'association qui dépasse les proportions d'une banale coïncidence ? Certes, les statistiques englobaient aussi bien les cas de succession que d'association. Dans la dernière éventualité que seule nous avons envisagé ici, les éléments dont nous disposons ne nous permettent pas de donner d'explication valable à ce problème. Nous pensons seulement que l'association se ramène à l'apparition d'une hyperthyroïdie chez un insuffisant surrénalien. "Si celui-ci était déjà connue, il y a rupture de l'équilibre antérieur, si l'hypocorticisme était latent il s'agit d'une révélation pouvant être relatée à tort à l'apparition de l'insuffisance surrénale dans le sillage de l'hyperthyroïdie" (MORNEX).

Cependant, la mise en évidence récente d'anticorps anti-thyroïdiens au cours de l'insuffisance surrénale par rétraction corticale, l'orientation actuelle de la maladie de Basedow vers une étiologie auto-immune, la présence d'anticorps anti-surrénaliens et antithyroïdiens dans trois observations récentes (26 - 27 - 29), incitent à envisager l'hypothèse d'un mécanisme commun d'origine immunitaire, dans un certain nombre de cas, expliquant peut-être ainsi l'augmentation de la fréquence d'association.

Dans notre étude, outre les trois observations citées, la rétraction corticale a été retrouvée avec certitude dans trois autres cas (1 - 3 - 28), alors que l'origine tuberculeuse certaine ou fortement soupçonnée est retrouvée dans quatorze cas. Dans ces conditions, il est impossible de donner actuellement une argumentation valable en ce qui concerne cette hypothèse, mais la recherche plus systématique des anticorps permettront peut-être un jour d'apporter une solution à ce problème si de nouveaux cas de présentent.

CONCLUSION

Nous présentons trois observations associant une insuffisance surrénale périphérique et une hyperthyroïdie.

La revue de la littérature permet de retrouver une cinquantaine d'observations de ce type. Nous nous sommes efforcée de les étudier toutes et nous avons éliminé de notre travail de synthèse:

- 1) les cas où les deux affections ne s'associaient pas dans le temps, mais se succédaient;
- 2) les cas dépourvus de documents biologiques suffisants.

Notre étude porte donc sur 34 cas et nous pouvons conclure :

- du point de vue chronologique :

- . l'insuffisance surrénale précède l'hyperthyroïdie dans 18 cas sur 34;
- . l'hyperthyroïdie apparaît la première, 11 fois sur 34;
- . dans cinq cas, l'apparition est simultanée.

- du point de vue clinique :

les deux affections gardent leur symptomatologie propre, mais il existe un certain nombre de signes communs (amaigrissement, asthénie).

- L'insuffisance surrénale, surtout si elle n'est pas compensée, peut retarder le diagnostic de la maladie de Basedow, en masquant sa séméiologie.

- L'hyperthyroïdie agit sur l'insuffisance surrénale en altérant l'équilibre antérieur, d'où trois possibilités :

- . aggravation d'une insuffisance surrénale connue;
- . décompensation d'une insuffisance surrénale relative;
- . révélation d'une insuffisance surrénale latente.

Notre étude n'a pas permis de retrouver un mécanisme pathogénique pouvant expliquer la fréquence d'une telle association.

L'intérêt est surtout thérapeutique : la difficulté d'établir les deux diagnostics retarde l'application de la double thérapeutique endocrinienne.

Le Président de la Thèse :

P. GUINET

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 18 novembre 1968

Vu, le Doyen :

**Pour le Doyen,
L'Assesseur :**

M. LEVRAT

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université :

P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- ALBEAUX-FERNET - Maladie d'Addison et hyperthyroïdie.
Ann. Endocrin., 1963, 24, 574-578;
- ANDERSON J.R., GOUDIE R.B., GRAY K.G., TIMBURY G.C. -
Autoantibodies in Addison's disease.
Lancet, 1957, 1, 1123-24.
- BEAVEN D.W., NELSON D.H., RENOLD A.E., THORN G.W. -
Diabetes Mellitus and Addison's disease.
New Engl. J. Med., 1951, 261, 443-454.
- BLIZZARD R.M., KYLE M. - Studies of the adrenal antigens and
antibodies in Addison's disease.
J. Clin. Invest. 1963, 42, 1653-60.
- BLIZZARD R.M., CHEE D., DAVIS W. - The incidence of adrenal and
other antibodies in the sera of patients with idiopathic adrenal
insufficiency (Addison's disease).
Clin. Exp. Immun., 1967, 2, 19-30.
- BONARD E.C. - Maladie d'Addison compliquée. Fistule surrenalo-
gastrique, puis hyperthyroïdisme.
Schweiz. Med. Woch., 1964, 94, 922-25.
- BOULET P., SERRE H., MIROUZE J., OLIVIER J. - Dyspituitarisme
ménopausique, association maladie de Basedow-maladie d'Addi-
son.
Montpellier Médical, 1955, 48, n° 1, 64-73.
- BOWERS C.Y., REDDING T.W., SCHALLY A.V. - Effects of α and
 β melanocyte stimulating hormones and other peptides on the
thyroid in mice.
Endocrinology, 1964, 74, 559.
- BRESLOW L., LASHOF J., KLEIN C. - Diabetes mellitus, hyperthy-
roidism and Addison's disease in one patient.
Ann. Intern. Med., 1953, 38, 338-42.

- BRUNO M.S., OBER W.E., KUPPERMAN H.S., EPSTEIN J.A. -
Coexistent Addison's disease and thyrotoxicosis.
Arch. Int. Med., 1962, 110, 155-61.
- BURKE G., FELDMAN M.B. - Addison's disease and hyperthyroidism.
Report of a case and demonstration of circulating adrenal and
thyroid antibodies.
Amer. J. Med., 1965, 38, 470-74.
- D'ANGELO S.A., GRODIN J.M. - Experimental hyperthyroidism and
adreno-cortical function in the rat.
Endocrinology, 1964, 74, 509.
- DECOURT J., DOUMIC J.M., MICHARD J.P. - Sur un cas d'associa-
tion d'une maladie d'Addison avec une hyperthyroïdie.
Ann. d'Endocrin. 1957, 18, 423-26.
- DECOURT J., MICHARD J.P., LOUCHARD J. - Sur l'élimination
urinaire des 17 céto-stéroïdes et des 17 hydroxycorticostéroïdes
au cours de la maladie de Basedow.
Ann. d'Endocrin., 1959, 20, 72-76.
- DECOURT J., MICHARD J.P., MANTEL O. - Les fonctions cortico-
surrénales au cours des hyperthyroïdies.
Sem. Hôpit. Paris, 1960, 36, 356-61.
- DECOURT J., JAYLE M.F., MICHARD J.P. - Test au S.U. 4885 dans
le Basedow et le myxoedème.
Ann. d'Endocrin., 1963, 24, 1023-29.
- DOUMIC J.M. - Addison, Basedow et asthme.
Vie Médicale, 1965, 46, 1257-62.
- ETIENNE G., RICHARD G. - Un cas d'hyperchromie de type addisonien
chez une basedowienne.
Rev. Franç. Endocr. 1928, 6, 49-51.
- FELDER J.P., REDDY W.J., SELENKOW H.A., THORN J. - Adreno-
cortical response to the 48 hours A.C.T.H. test in myxoedeme
and hyperthyroidism.
J. Clin. Endocr., 1959, 19, 895-906.
- FISCHER D.A., ODDIE Th., EPPERSON D. - Interrelation of iodide
clearance and adrenocortical activity.
J. Clin. Endocrinol., 1965, 25, 1353.
- FLEMING C.M. - A case of Addison's disease rapidly fatal.
Brit. Med. J. 1922, 1, 1951.

- FREDERICKSON D.S. - Effect of massive cortisone therapy on thyroid function.
J. Clin. Endocrinol., 1951, 11, 760.
- FREY H.M. - Addison's disease complicated by grave's disease.
J. Clin. Endocrinol., 1959, 19, 1497.
- FRIJS MADSEN B. - Addison's sygdom og tyreotoksikose Samtidig optraeden hos samme patient.
Ugeskr. Laeg. 1967, 129, 40, 1305-1308.
- GABRILOUE J.L., WEINER H.E. - Effect of thyroid function on adreno-cortical steroid metabolism in a patient with Addison's disease and thyrotoxicosis.
J. Clin. Endocrin., 1962, 22, 795-99.
- GASCARD E., SALVADORI J.M., ALI CHERIF A., RODIAC L. - Association maladie d'Addison-maladie de Basedow.
Marseille Médical, 1968, 105, 43-46.
- GASTINEAU C.F., MYERS W.F., ARNOLD J.W., Mac CONAHEY W.M. - Grave's disease in Addison's disease.
Mayo Clinic Proc., 1964, 39, 939-44.
- GILBERT-DREYFUS, WELTI J.J., COHEN A., ZARA M. - Thyrotoxicose et insuffisance surrénale (corrélation ou coïncidence ?).
Rev. Franç. Endocr. Clin., 1960, 1, n° 5, 463-68.
- GOUDIE R.B., ANDERSON J.R., GRAY K.G., WHYTE W.G. - Auto-antibodies in Addison's disease.
Lancet, 1966, 1, 1173-76.
- GREENBERG W.V. - Addison's disease and hyperthyroidism.
Ann. Int. Med., 1961, 55, 663.
- HILL S.R., REISS R.S., FORSHAM P.M., THORN G.W. - The effect of adrenocorticotropen and cortisone on thyroid function : thyroid adrenocortical inter-relationships.
J. Cl. Endocr., 1960, 10, 1375-1400.
- HOUSTON J.C., PRICE T.M.L. - Addison's disease : A clinical review of 34 cases with reports of 3 cases showing thyrotoxicosis.
Guy Hosp. Rep., 1948, 97, 254-67.
- IRVINE W.J., STEWART A.G., SCARTH L. - A clinical and immunological study of adrenocortical insufficiency (Addison's disease).
Clin. Exp. Immun., 1967, 2, 31-70.

- ISLER H. - Effect of adrenal and pituitary hormones on the urinary excretion of iodine in mice.
Endocrinology 1959, 64, 807-815.
- JENKINS J.S., PILKINGTON T.R.E., ROSENBERG V.M. - Thyrotoxicosis and Addison's disease in the same patient.
Brit. Med. J., 1960, 1, 1025-26.
- JOHANSSON H., JÖNSSON L.E. - Experimental studies on thyroid adrenal interrelationship in rats.
Acta. Chir. Scand., 1968, 134, 99-102.
- KLAASSEN C.H.L. - Coincidence of adrenal atrophy, haemolytic anaemia and hyperthyroidism in a patient followed by sudden death.
Acta. Med. Scand., sept. 1966, 180, 289-93.
- LEBLAY R., GUERIN D., PONY J.C., RICHIER J.L., HUGUENIN A. - L'élimination urinaire des corticoïdes au cours de l'hyperthyroïdie.
Ouest Médical, mai 1968, 21, 723-27.
- LENZI S. - On the association of Addison's disease and hyperthyroidism
Endocr. Sci. Cost., 1965, 28, 346-74.
- LEVIN M.E., DAUGHADAY W.H. - The influence of the thyroid on adreno-cortical function.
J. Clin. Endocrinol., 1955, 15, 1499.
- MARTIN M.M., MINTZ D.M. - Effect of altered thyroid function upon adrenocortical A.C.T.H. and S.U. 4885. Responsiveness in man.
J. Clin. Endocr., 1965, 25, 20-27.
- MARTINO J.A. - BRAVERMAN L.E. - Simultaneous occurrence of Addison's disease and thyrotoxicosis.
Metabolism, 1965, 14, 598-602.
- MORNEX R., Mme PEYRIN L., Mme GIBAUD A., FELLETT M. - Epreuve d'adrénalinurie provoquée dans les affections thyroïdiennes.
Ann. d'Endocrinol., 1964, 25, 323-329.
- MORNEX R., Mme PEYRIN L. - Physiopathologie médullo-surrénale.
Presse Méd., 1967, 75, 539-544 et 601-606.

- MORNEX R., DEVIC M., Mme SASSOLAS G., BOCHUT M., ARNAUD Ph. - Maladie d'Addison et hyperthyroïdie associée. A propos de deux observations.
La Loire Médicale, juillet-août 67, 71, n° 4, 19-39.
- PERERA G.A., PARKER D.D. - Insufficiency of the adrenal cortex complicated by hyperthyroidism.
J.A.M.A., 1943, 122, 663-671.
- PETERSON R.E. -
J. Clin. Invest., 1955, 34, 1779.
- PETERSON R.E. - The influence of the thyroid on adrenal cortical function.
J. Clin. Invest., 1958, 37, 736.
- FLAMONDON Ch., BRUNET J. - Maladie d'Addison associée à une hyperthyroïdie chez un adolescent.
Laval Méd., 1959, 27, 46-63.
- POUSSET G. - Contribution à l'étude des anticorps antithyroïdiens décelés par immunofluorescence tissulaire.
Thèse Médecine Lyon, mai 1968, n° 63.
- POUSSET G., TOURNIAIRE J., MONIER J.C. - Les auto-anticorps anti-surrénaliens dans l'insuffisance surrénale chronique (à paraître).
- RADO J.F., TAKO J. - Adrenocortical insufficiency in spite of high corticosteroid excretion in a patient with thyrotoxicosis.
Endokrinologie, 1968, 52, n° 5-6, 327-334.
- RODIAC L. - Contribution à l'étude de l'association Addison-Basedow.
Thèse Médecine Marseille, juillet 1967, n° 125.
- RÖSSLE R. - Über gleichzeitige Addisonsche und Basedowsche Erkrankung.
Verh. Deutsch. Path. Ges., 1914, 17, 220-238.
- RUPP J.J., PASCHKIS K.E. - Coexistence of Addison's disease and thyrotoxicosis.
J. Clin. Endocrinol., 1957, 17, 143-47.
- STEWART W.K., GREEN D.M., LOWE K.G. - Addison's disease and hyperthyroidism.
Acta endocrinol., 1962, 40, 613-624.
- WERNER S.C., PLATMAN S.R. - Rémission de l'hyperthyroïdie obtenue au moyen de la Prednisone.
Lancet, 1965, 2, 751-56.

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
- INTRODUCTION	1
- OBSERVATIONS PERSONNELLES	5
- OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE	21
- COMMENTAIRE DES OBSERVATIONS	104
- PHYSIOPATHOLOGIE	114
- CONCLUSION	123
- BIBLIOGRAPHIE	125
